

Diplomarbeit

**Notwendigkeit der zusätzlichen, systematischen Biopsie
post transperinealer, kognitiver MRT-Fusion in
Kombination mit dem Mikroultraschall**

eingereicht von

Michael Lukas Katzmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Urologie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Dr. OA Johannes Mischinger

Dr. Dr. OA Uros Bele

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 27.09.2025

Michael Lukas Katzmann eh.

Zusammenfassung

Hintergrund: Untersuchung der Detektion des Prostatakarzinoms (PCa) unter Verwendung kognitiver, Mikroultraschall (MUS)/multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) gezielter, transperinealer Target-Fusionsbiopsie (TB) im Vergleich zur simultanen, additiven systematischen Biopsie (SB) und der Kombination TB+SB.

Material und Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden 292 Patienten über 18 Jahren, welche im Zeitraum von Jänner 2023 bis Februar 2024 eine MUS-gezielte, transperineale Prostatabiopsie erhielten. Detektierte PCa wurden als klinisch signifikant (csPCa) klassifiziert bei: ISUP >1, PSA ≥ 10 ng/mL oder cT2b/c.

Ergebnisse: Es wurde bei 200/292 (68,5%) Patienten ein PCa detektiert, wovon 176/292 (60,3%) als klinisch signifikant eingestuft wurden. Das mediane Alter, PSA, PSA-Dichte, MRT-Prostatavolumen, Läsionsvolumen, Anzahl an entnommenen SB und TB-Stanzen war im Gesamtkollektiv jeweils: 67a; 6,77 ng/mL; 0,15 ng/mL/cc; 42,5 mL; 0,56 mL; 12 und 4 Stück. CsPCa wurden häufiger durch die Kombination aus TB und SB detektiert (176/292; 60,3%) als durch alleinige TB (145/292; 49,7%). Ein csPCa wurde bei 19/292 (10,8%) Patienten ausschließlich durch die TB und bei 31/292 (17,6%) ausschließlich durch die SB aufgedeckt. Die Kombination TB+SB zeigte keine signifikante Verbesserung der Detektion des csPCa im Vergleich zu alleiniger TB bei: PI-RADS 5 ($p=0,5$), PRIMUS 2 ($p=1$), positiver DRU ($p=0,25$), Läsionsvolumen $\geq 1,36$ mL ($p=0,125$) und PSAD $\geq 0,35$ ng/mL/cc ($p=0,063$). Analyse der Kombination aus zwei Parametern ergab als Grenzwerte: PI-RADS ≥ 4 + PSAD $\geq 0,26$ ng/mL/cc oder + Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL ($p=0,063$ jeweils), sowie PRIMUS ≥ 4 + PSAD $\geq 0,23$ ng/mL/cc oder + Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL ($p=0,063$ jeweils). PI-RADS/PRIMUS ≥ 3 + positive DRU zeigten ebenso keine signifikante Verbesserung bei TB vs. TB+SB ($p=0,25$ jeweils). Bei Kombination von drei Parametern zeigten: PI-RADS ≥ 3 und positiver DRU + Läsionsvolumen $\geq 0,3$ mL oder + PSAD $\geq 0,19$ ng/mL/cc sowie PRIMUS ≥ 3 und positive DRU + Läsionsvolumen $\geq 0,4$ mL oder + PSAD $\geq 0,18$ ng/mL/cc keinen signifikanten ($p=1$) Unterschied zwischen TB vs. TB+SB.

Diskussion: Die TB+SB Technik zeigte gesamt eine höhere Detektion als die TB allein. Abhängig von Anzahl und Schwellenwert der Risikofaktoren, zeigte die TB allein eine vergleichbare csPCa Detektion wie TB+SB.

Abstract

Purpose: Evaluation of PCa detection using cognitive transperineal MUS/mpMRI targeted fusion biopsy (TB) versus additive simultaneous systematic biopsy (SB) versus the Combination (TB+SB).

Material and Methods: A total of 292 patients over 18 years, who underwent a micro-ultrasound targeted, transperineal Prostate Biopsy between January 2023 and February 2024, were included. Detected PCa was classified as clinically significant (csPCa) if: ISUP>1, PSA ≥ 10 ng/mL, or cT2b/c was found.

Results: PCa was detected in 200/292 (68,5%) patients with 176/292 (60,3%) classified as csPCa. The median age, PSA, PSA density, MRI prostate volume, tumor volume, and the number of cores taken in SB and TB were overall: 67 years; 6,77 ng/mL; 0,15 ng/mL/cc; 42,5 mL; 0.56 mL, and 12 and 4 cores, respectively. CsPCa was detected more frequently using the combination of TB+SB (176/292; 60,3%) than with TB (145/292; 49,7%). CsPCa was identified exclusively with TB in 19/292 (10,8%) patients and exclusively with SB in 31/292 (17,6%) patients. The combination of TB+SB displayed no significant improvement in the detection of csPCa compared to TB alone in patients with: PI-RADS 5 ($p=0.5$), PRIMUS 2 ($p=1$), suspicious DRE ($p=0.25$), tumor volume ≥ 1.36 mL ($p=0.125$) and PSAD ≥ 0.35 ng/mL/cc ($p=0.063$). When combining two risk factors, the thresholds were PI-RADS ≥ 4 + PSAD $\geq 0,26$ ng/mL/cc or + tumor volume ≥ 0.9 ($p=0,063$ respectively) and PRIMUS ≥ 4 + PSAD $\geq 0,23$ ng/mL/cc or + tumor volume ≥ 0.9 mL ($p=0,063$ respectively). PI-RADS/PRIMUS ≥ 3 + suspicious DRE also showed no significant improvement for csPCa detection with the TB vs. TB+SB ($p=0,25$ respectively). When combining three factors, PI-RADS ≥ 3 and suspicious DRE + tumor volume $\geq 0,3$ mL or + PSAD $\geq 0,19$ ng/mL/cc, as well as PRIMUS ≥ 3 and suspicious DRE + tumor volume $\geq 0,4$ mL or + PSAD $\geq 0,18$ ng/mL/cc, TB vs. TB+SB showed now significant difference ($p=1$) in csPCa detection rate.

Conclusions: In the overall cohort, the combination of TB+SB detected more frequently csPCa than TB. Depending on the number and set threshold of risk factors, TB demonstrated a comparable csPCa detection to TB+SB.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie.....	6
1.2. Risikofaktoren	7
1.2.1. Alter	7
1.2.2. Ethnizität.....	7
1.2.3. Familiäre Prädisposition und genetische Faktoren	8
1.2.4. Ernährung, Hormone und Lifestyle-Faktoren	9
1.3. Klassifikation des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms	10
1.4. Diagnostik.....	12
1.4.1. Symptome.....	12
1.4.2. Screening	12
1.4.3. Prostataspezifisches Antigen: Grundlagen	12
1.4.4. Prostataspezifisches Antigen: Testung	13
1.4.5. Weitere Werte des Prostataspezifischen Antigens	16
1.4.6. Digital-rektale Untersuchung	17
1.4.7. Weitere Biomarker	18
1.4.8. Aktuelle Empfehlungen zum Screening	20
1.4.9. Transrektaler Ultraschall	20
1.4.10. Konventioneller B-Mode im transrektalen Ultraschall	21
1.4.11. Farbdoppler Ultraschall	22
1.4.12. Kontrastmittelgestützter Ultraschall	22
1.4.13. Sonoelastographie.....	23
1.4.14. Histoscanning	24
1.4.15. Mikroultraschall	24
1.4.16. Multiparametrische MRT	26
1.4.17. Prostatabiopsie.....	28
1.5. Studienziel	30

2.	Material und Methoden	31
2.1	Patientenselektion und Datenerhebung	31
2.2	Biopsieverfahren.....	32
2.3	Statistische Analyse.....	33
3.	Ergebnisse.....	34
3.1	Studienpopulation.....	34
3.2	Populationscharakteristika.....	35
3.3	Ergebnisse der Biopsie	38
3.4	Signifikanz der Parameter auf das Vorliegen eines csPCa.....	40
3.5	Vergleich der Performance von TB vs. TB + SB in der Erfassung des csPCa.	43
3.6	Therapiewahl	48
3.7	Komplikationen	49
4.	Diskussion	50
4.1	Beantwortung der Forschungsfrage.....	50
4.2	Vergleichende Erläuterungen	51
4.3	Folgerungen für die Praxis	53
4.4	Limitationen und Reflexion der Methoden	54
	Literaturverzeichnis.....	55

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADT	Androgendeprivationstherapie
AS	Active Surveillance
AUC	Area under the curve
BCR	Biochemisches Rezidiv
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CEUS	Contrast enhanced ultrasound
csPCa	klinisch signifikantes Prostatakarzinom
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EAU	European Association of Urology
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERC	Endorektale Spule
fPSA	freies PSA
GG	Grade Groups
hK2	humane Kallekrein-verwandte Peptidase 2
hK3	humanes Kallikrein 3
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
IRR	Inzidenzratenverhältnis
isPCa	insignifikantes Prostatakarzinom
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
mpMRT	multiparametrische MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
MUS	Mikroultraschall
NHA	New Hormonal Agents
NND	Number needed to diagnose
NNI	Number needed to invite
NNS	Number needed to screen
NPV	Negativer prädiktiver Wert

OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PHI	Prostate Health Index
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PRIMUS	Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSAV	PSA-Geschwindigkeit
RCT	Randomized controlled trial
RPE	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RTX	Radiotherapie
SB	Systematische Biopsie
SCNA	Somatische Kopienzahlalterationen
SE	Sonoelastographie
TB	Target-Biopsie
tPSA	totales PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union for International Cancer Control

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Quelle: Eigen, A: Tagesklinischer Eingriffsraum der Universitätsklinik für Urologie Graz, B: Exact Imaging Mikroultraschall EV29L</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 2: Aufnahme unter fachärztlicher Aufsicht, nach Aufklärung und mit Zustimmung des Patienten, Quelle: Eigen, A: Lagerung des Patienten in Steinschnittlage mit angewandter Mikroultraschallsonde, B: Zustand nach Biopsie, C: Entnommener Stanzzyylinder.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 3: Darstellung der Patientenauswahl im Rechercheprozess als Flussdiagramm. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa)</i>	<i>34</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation, differenziert in drei Gruppen: Gesamtgruppe, Detektion eines csPCa (definiert nach den Risikogruppen der EAU), keine Detektion eines csPCa. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), Magnetresonanztomographie (MRT), Mikroultraschall (MUS), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB).....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 2: Vergleich Target-Detektion in MRT und MUS. Der Prozentsatz der Gesamtzahl bezieht sich auf alle (292) untersuchten Patienten, die Prozente der PCa und csPCa Spalten beziehen sich auf alle, in dieser Kategorie vorliegenden Patienten. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Magnetresonanztomographie (MRT), Mikroultraschall (MUS)</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 3: Ergebnisse der Prostatabiopsien für Target-Biopsie (TB) und systematische Biopsie (SB) allein und in Kombination. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), International Society of Urological Pathology (ISUP).</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4: Ergebnisse der univariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der systematischen Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro- ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI).</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der univariate Regression für die Detektion eines csPCa in der Target-Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), Target-Biopsie (TB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI)</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der systematischen Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), systematische Biopsie (SB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI).....</i>	<i>42</i>

<i>Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der Target-Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Target-Biopsie (TB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI).....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 8: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Gliederung nach radiologischer Einteilung. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB).....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Grenzwerte der Regressionsparameter. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB) ...</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 10: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Grenzwerte bei Kombination der Parameter. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB).....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 11: Häufigkeit der verschiedenen Therapiestrategien und histologische Übereinstimmung des OP-Präparats mit der Biopsie. Active surveillance (AS), radikale Prostatektomie (RPE), International Society of Urological Pathology (ISUP), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB), Radiotherapie (RTX), Androgendeprivationstherapie (ADT), new hormonal agent (NHA).</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 12: Komplikationsrate nach der Biopsie.</i>	<i>49</i>

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung, welche ausschließlich den Mann betrifft. Bei Bezugnahme auf Studienpopulationen und Patienten wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form gewählt.

1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in Österreich der häufigste, bösartige Tumor des Mannes. Laut einer Publikation der Statistik Austria aus 2022 wurden 6.039 Neuerkrankungen und eine Inzidenz von 149,6 Fällen pro 100.000 Männer pro Jahr dokumentiert. Die Inzidenz zeigte sich von 2000 bis 2014 rückläufig (206,5 auf 130,2), stieg bis 2017 auf rund 150 an und blieb seither stabil. Die Prävalenz lag insgesamt bei 70.415 Männern (1).

Weltweit betrachtet gab es in der GLOBOCAN 2020 Studie nach Sung et al. 1.414.259 neu diagnostizierte PCa. Damit hatte das PCa einen Anteil von 7,3% der gesamten Karzinomdiagnosen. Mit Österreich war das PCa in 112 Ländern das häufigste Karzinom des Mannes und - auf beide Geschlechter bezogen - nach Brust- und Lungenkarzinomen die insgesamt dritthäufigste Krebserkrankung mit deutlichen regionalen Häufungen seines Auftretens. Beispielsweise wiesen Südzentralasien, Südostasien und Nordafrika eine vergleichsweise niedrigere Inzidenz auf (6, 14 und 17 pro 100.000 Personen jeweils); während die Inzidenz in Nordeuropa, Westeuropa und Australien (83, 78 und 76 pro 100.000 Personen jeweils) ihre höchsten Werte erreichte.

Die Mortalität zeigte im Vergleich zur Inzidenz deutlich weniger regionale Differenzen (2). Diese Unterschiede wurden in bisherigen Arbeiten teilweise genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren sowie den unterschiedlich etablierten Screeningverfahren zugeschrieben (3–5).

1.2. Risikofaktoren

1.2.1. Alter

Der größte Risikofaktor für das Auftreten eines PCa ist das Alter. Ein systematisches Review von Bell et al. untersuchte die Prävalenz des PCa in den verschiedenen Altersklassen anhand von Autopsie-Studien und errechnete eine mittlere Prävalenz von 5% (95% Konfidenzintervall (KI): 3-8%) für Männer unter 30 Jahren mit einem Anstieg auf 59% (95% KI: 48–71%) für die Altersklasse über 79 Jahren. Gesammelt zeigte sich, dass sich die Prävalenz ca. alle 14 Jahre verdoppelte (6). Das Vorliegen von PCa bei Männern der Altersgruppe 21-30 führte zur Annahme, dass die histologischen Veränderungen vermutlich bereits Jahrzehnte früher auftraten und sich nach einer Latenzphase im späteren Leben klinisch manifestierten (3). Eine aktuelle Studie von Bleyer et al. erbrachte den Nachweis eines kontinuierlichen Anstiegs der Inzidenz des PCa seit 1990 bei Männern unter 40 Jahren um durchschnittlich ca. 2% pro Jahr. Die Erforschung der Ursachen für diesen Anstieg dauert an (7).

Auch die österreichischen Daten zeigten in Bezug auf die Inzidenz einen analogen Trend mit einer maximalen altersspezifischen Inzidenz von ca. 600 pro 100.000 Männer in der Altersklasse 65-74, was ca. 38% der Neuerkrankungen entsprach (1).

1.2.2. Ethnizität

Als weiterer Risikofaktor erwies sich die Ethnizität. Männer mit afrikanischer Abstammung zeigten eine vergleichsweise höhere Rate an PCa (8). So betrugen im Jahr 2019 die Inzidenzen in Vergleichsgruppen afrikanischer und kaukasischer Abstammung 179,2 und 101,7 pro 100.000 Männer jeweils. Bereits seit dem Jahr 2000 betrug die Inzidenz rund 60% mehr für Männer afroamerikanischer Abstammung (9,10). Weiters wurde erhoben, dass die Erkrankung bei Männern afroamerikanischer Abstammung sowohl in jüngeren Jahren, als auch in einem fortgeschritteneren, bzw. aggressiveren Stadium diagnostiziert wurde (9,11). Die Mortalität zeigte sich bei Männern afroamerikanischer Abstammung ebenso wesentlich höher als bei Männern kaukasischer Abstammung (9,12). Als Ursachen für diese Unterschiede wurden - unter anderem - der Vitamin D Spiegel, Unterschiede im Hormonsystem sowie sozioökonomische Faktoren vermutet (11,12).

Demgegenüber wurden in einigen Studien die Unterschiede in der Mortalität in Frage gestellt, wenn man für Faktoren wie Alter, Stadium und Grading des Karzinoms adjustierte (13,14).

1.2.3. Familiäre Prädisposition und genetische Faktoren

Eine Reihe von Studien zeigte eine eindeutige Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese für das PCa und dem Risiko, selbst an einem PCa zu erkranken. Besonders hoch stellte sich dieses Risiko bei betroffenen, erstgradigen Verwandten, bzw. bei gehäuftem Auftreten innerhalb der Familie dar. Diesen Studien zufolge bestand auch ein indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Risiko an einem PCa zu erkranken und dem Alter der diagnostisierten Verwandten (15–19).

Eine Studie von Beebe-Dimmer et al. wies anhand der Untersuchungsergebnisse von 619.630 Männern - über drei Generationen hinweg - nach, dass das erbliche PCa (definiert als ≥ 3 erstgradige Verwandte mit PCa oder PCa-Diagnose in ≥ 3 Generationen in einer maternalen/paternalen Linie oder ≥ 2 erstgradige Verwandte (die ≤ 55 Jahre diagnostiziert wurden) den größten Risikofaktor (relatives Risiko (RR) 2,3 95% KI: 2,22-2,4) darstellte. Ebenso erhoben wurde der Einfluss von erblichem Brust-, bzw. Ovarialkrebs (RR 1,47 95% KI: 1,43-1,50) sowie dem Lynch Syndrom (RR 1,16 95% KI: 1,12-1,19) auf das Auftreten eines PCa (20). Bei einer allgemein positiven Familienanamnese für PCa (RR 1,81 95% KI: 1,76-1,86) oder für Brustkrebs (Hazard Ratio (HR) 1,21 95% KI: 1,10-1,34) zeigte sich ebenso ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PCa (20,21).

Verschiedenen genetischen Veränderungen wurde ein möglicher Einfluss auf die Entwicklung eines PCa nachgewiesen. Bei diesen genetischen Veränderungen handelte es sich etwa im Fall somatischer Mutationen typischerweise um Deletionen, Amplifikationen und Translokationen, welche sich über Jahrzehnte kumulativ ansammeln konnten. Auch epigenetische Veränderungen wie Hypomethylierungen wurden als mögliche Ursachen für die Entstehung von PCa beschrieben (22).

Somatische Kopienzahlalterationen (SCNA) konnten in rund 75% der lokalisierten PCa nachgewiesen werden, wobei Deletionen fünfmal häufiger auftraten als Amplifikationen. Die am häufigsten betroffenen Regionen waren 8p (32%, NKX3.1, Tumorsuppressorgen), 13q (32%, RB1, Tumorsuppressorgen), 6q (22%, MAP3K7, assoziiert mit High-grade PCa (23)), 16q (19%, CDH1), 18q (19%) und 9p (16%).

Es wurde auch gezeigt, dass sich die Verteilung der SCNA mit der Progression der Krankheit veränderte und bestimmte Kombinationen von SCNA mit unterschiedlichen Gleason-Grades und Prognosegruppen assoziiert waren (24). Die häufigsten Keimbahnmutationen wurden in den Genen BRCA2, CHEK2, ATM, MUTYH, APC, BRCA1, HOXB13, MSH2, TP53 und PALB2 nachgewiesen. Mismatch Reparaturgene wie MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 wurden seltener identifiziert als DNA-Reparaturgene für Strangbrüche bzw. andere Schäden wie BRCA1/2, CHEK2, MUTYH und PALB2 (25–28). Giri et al. zeigten an 1.328 Männern mit PCa, dass in 15,6% pathologische Genvarianten vorlagen, wobei 10,9% auf DNA-Reparaturgene entfielen. Als das am häufigsten betroffene Gen stellte sich BRCA2 (4,5%) heraus, gefolgt von CHEK2 (2,2%), ATM (1,8%) und BRCA1 (1,1%) (29). Weiterführende Studien untersuchten den Einfluss von BRCA1 und BRCA2-Mutationen auf die Entwicklung eines PCa. BRCA1 zeigte dabei eine deutlich geringere Assoziation zum PCa als BRCA2. Je nach Studie lag das RR für BRCA2 bei 2,22 – 4,35 und für BRCA1 zwischen 1,18 – 3,75 (demgegenüber standen Li et al., wo keine Assoziation zwischen BRCA1 und PCa festgestellt wurde) (30–34). Bestimmte Mutationen waren auch mit aggressiveren histologischen Typen assoziiert, wie im Fall von BRCA2 Mutationen mit dem intraduktalen PCa (35,36). Ebenso zeigte sich, dass Patienten mit BRCA1/2 Mutationen und PCa eine schlechtere Prognose sowie häufiger Lymphknoten- und Fernmetastasen aufwiesen. Im Fall einer lokalisierten Krankheit metastasierte das Karzinom früher (37,38).

1.2.4. Ernährung, Hormone und Lifestyle-Faktoren

Umweltfaktoren und exogene Parameter schienen ebenso einen Einfluss auf die Entwicklung eines PCa zu haben. Im Unterschied zu den bereits oben gezeigten, nicht modifizierbaren Risikofaktoren, waren diese Faktoren nach deren Erscheinung und Ausprägung maßgeblich abhängig von der Wahl der persönlichen Lebensumstände. Darunter fallen u. a. der Nikotinkonsum (Rauchen) und die Wahl der Ernährung (39).

Hinsichtlich der Entstehung und Entwicklung eines PCa konnte keine eindeutige Assoziation zwischen dem Nikotinkonsum und der Inzidenz festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Nikotinkonsum und einer erhöhten Mortalität (RR: 1,24 95% KI: 1,18–1,31) sowie aggressiveren Tumoreigenschaften konnte bereits nachgewiesen werden (40,41).

Hinsichtlich des Konsums von Alkohol erwiesen sich Regelmäßigkeit und die konsumierte Menge als ausschlaggebend für die Entwicklung eines PCa. Ein sowohl regelmäßiger, als auch hoher Alkoholkonsum (>14 Drinks pro Woche oder über 45g/Tag) zeigte je nach Studie eine HR von 1,46 (95% KI: 1,12-1,91), bzw. ein RR von 1,14 (95% KI: 1,08-1,22) für die Entwicklung eines PCa (42,43). Im Gegensatz dazu zeigte der Konsum von Koffein eine signifikante Assoziation mit einem geringeren Risiko an einem PCa zu erkranken. Dabei korrelierte die eingenommene Menge an Koffein und das Risiko invers (44,45). Tomatenhaltige Ernährung hatte auch ein verringertes Risiko zur Folge, an einem PCa zu erkranken. Je nach Studie wurde ein RR von 0,81- 0,92 angegeben. Diese günstige Entwicklung wurde auf das in den Tomaten enthaltene Lycopin zurückgeführt (46,47). Zusätzlich zeigte sich bei Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PCa, während sich das Risiko bei erniedrigten Testosteronspiegeln verringerte (48,49).

1.3. Klassifikation des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms

Die Aufgabe von Tumorklassifikationen besteht darin, Patient*innen mit ähnlichen Merkmalen zusammenzufassen, um eine präzisere Aussage über Verlauf und Prognose treffen zu können. Weiters sind Tumorklassifikationen essenziell für das Design und die Vergleichbarkeit klinischer Studien. Die aktuellen europäischen Leitlinien stützten sich auf das international anerkannte TNM-Staging nach der achten Edition der Union for International Cancer Control (UICC) und der Risikogruppenklassifikation nach der European Association of Urology (EAU). Es wird darin zwischen einem klinischen (cT) und einem pathologischen (pT) Tumorstadium unterschieden. Das klinische Tumorstadium basiert auf der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und das pathologische Stadium auf der histopathologischen Untersuchung von Geweben. Beschrieben wird die Größe/Ausbreitung des Primärtumors (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) (50,51).

Das Gleason-Grading fließt in die Risikogruppenklassifikation ein und wurde erstmals von Donald F. Gleason als Prognoseindikator entwickelt. Hierbei wird die Architektur des Prostatadrüsengewebes beurteilt und in fünf (Werte von 1-5) histologische Muster eingeteilt. Der endgültige Score errechnet sich durch Addition des häufigsten und zweithäufigsten Musters, wodurch ein Wertebereich von 2-10 möglich ist (52,53).

Kontroversen betreffend des Gleason-Scores führten 2014 zu einem neuen Graduierungssystem der International Society of Urological Pathology (ISUP), mit dem die bisherigen Gleason-Grades in die folgenden fünf Grade Groups (GG) übergeleitet wurden: GG1 mit Gleason ≤ 6 , GG2 mit Gleason 3+4, GG3 mit Gleason 4+3, GG4 mit Gleason 8 und GG5 mit Gleason 9 und 10 (54).

Die Basis für diese Einteilung bildete eine Arbeit von Epstein et al., in welcher die Rate an Patienten, welche fünf Jahre ohne biochemisches Rezidiv (BCR) nach radikaler Prostatektomie lebten sowie die HR der GG2-5 im Verhältnis zu GG1 für das Auftreten eines BCR analysiert wurden. Die Wahrscheinlichkeiten für das Überleben von fünf Jahren ohne BCR für GG1-5 lagen bei 96%/ 88%/ 63%/ 48%/ 26% jeweils. Die HR - relativ zu GG1 - betrug für GG2-5 1,94/ 5,14/ 7,99/ 11,68 jeweils (55).

Nachdem sich das Risiko für extraprostatitisches Wachstum, Samenblaseninvasion und Lymphknotenmetastasen bei Gleason ≤ 6 in Studien als sehr gering erwies, wurde die GG1 als klinisch insignifikantes PCa (isPCa) definiert. Zu beachten ist, dass bei initialer Biopsie der Tumor möglicherweise als klinisch insignifikant imponiert, bei radikaler Prostatektomie sich aber mit high-grade Elementen zeigen kann (51,56,57).

Die Definition des klinisch signifikanten PCa (csPCa) ist je nach Studie unterschiedlich und wird unter anderem als Gleason ≥ 7 gewertet (58,59). Zur eindeutigeren Differenzierung wurde von D'Amico eine dreistufige Risikogruppeneinteilung für das Auftreten eines BCR nach initial kurativer Therapie entwickelt, welche in geringes, intermediäres und hohes Risiko unterteilt. Diese drei Risikogruppen setzen sich aus den Faktoren: klinisches Stadium, Gleason-Score der Biopsie und dem prostataspezifischen Antigen (PSA) -Wert zusammen. Ein geringes Risiko wurde definiert als PSA <10 ng/mL, Gleason <7 und cT1-2a. Ein intermediäres Risiko wurde gewertet als PSA 10-20 ng/mL oder Gleason 7 oder cT2b. Ein hohes Risiko wurde definiert als PSA >20 ng/mL oder Gleason ≥ 8 oder cT2c. Diese Einteilung floss in die EAU Risikoklassifikation ein (5,60,61).

1.4. Diagnostik

1.4.1. Symptome

Patienten mit PCa präsentieren sich typischerweise mit unspezifischen Symptomen, die je nach Stadium der Krankheit variieren. Häufig berichten die Patienten beim Harnlassen über Schmerzen, erhöhte Frequenz und/oder gestiegenen Drang, Nykturie, Hämaturie, bzw. Hämatospermie und erektile Dysfunktion. In fortgeschrittenen Stadien sind außerdem Knochenschmerzen durch Metastasen sowie Gewichtsverlust möglich. Dabei zu berücksichtigen ist, dass diese Symptome auch durch benigne Erkrankungen hervorgerufen werden können, wie benigne Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatitis. Durch neuartige Screeningverfahren steigt jedoch der Anteil an asymptomatischen Patienten (62–65).

1.4.2. Screening

Die Aufgabe von Screening-Verfahren für Krebs ist, asymptomatische Patient*innen in der Masse der Bevölkerung zu erkennen und einem definitiven Test für die Erkrankung zuzuführen. Als Voraussetzung für solche Screening-Tests gilt, dass die Erkrankung häufig auftreten sollte und durch die frühere Erkennung besser therapierbar ist. Vorteile durch das Screening müssen dabei mögliche Risiken überwiegen. Ziel dieses Verfahrens ist es, die tumorbezogene Mortalität zu senken bzw. eine Lebensverlängerung/ Verbesserung der Lebensqualität zu bewirken (5,66).

1.4.3. Prostataspezifisches Antigen: Grundlagen

Das prostataspezifische Antigen (PSA), auch als humanes Kallikrein 3 (hK3) bezeichnet, ist eine Serinprotease mit der Genlokalisierung 19q13.4 und gehört zur Kallikrein-Familie. Es wird hauptsächlich vom Prostataepithel, aber auch von Prostatakrebszellen produziert, wobei die Transkription des Gens über Androgene reguliert wird. PSA wird als inaktive Vorstufe (proPSA) mit 244 Aminosäuren in die Prostatagänge abgegeben, wo es durch Abspaltung der N-terminalen sieben Aminosäuren zur aktiven Form mit 237 Aminosäuren und 33 kDa Gewicht übergeht. Es ist ein wesentliches Protein in der Samenflüssigkeit und hat die Aufgabe, das Protein Semenogelin zu spalten.

Dieses stellt einen Hauptbestandteil der Gelmatrix im Ejakulat dar, welches durch die Spaltung von Semenogelin durch PSA verflüssigt wird. Im Blut liegt PSA gebunden an Alpha1-Antichymotrypsin, Alpha2-Makroglobulin und als freies PSA (fPSA) vor. Durch das PCa kommt es zu einer gestörten basalen Zelllage und einem Verlust der normalen glandulären Zellarchitektur, was dem PSA einen direkten Zugang zum Blut ermöglicht und einen Anstieg der Serumparameter verursacht. Dadurch verändert sich das Verhältnis von freiem PSA zu totalem PSA (fPSA/tPSA), auch als PSA-Index bezeichnet. Dieser Wert sinkt bei Patienten mit PCa (67–69).

Die Entdeckung des PSA geht auf Wang et al. im Jahre 1979 zurück. Es wurde erstmals das PSA charakterisiert und die klinische Anwendung als Biomarker für das PCa diskutiert. Im weiteren Verlauf wurde von Papsidero et al. sowie von Kuriyama et al. ein Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Immunoassay für Bluttests entwickelt. Dieser Test wurde bis in die 1990er Jahre verwendet, um den Therapieerfolg bei PCa-Patienten zu beobachten, bevor er auch ab Anfang der 90er Jahre als Screening-Tool eingesetzt wurde. Seither gab es weitere Entwicklungen wie die PSA-Geschwindigkeit (PSAV) oder die PSA-Dichte (PSAD), um die Genauigkeit der Tests zu erhöhen (70–74).

1.4.4. Prostataspezifisches Antigen: Testung

Der PSA-Wert wird als quantitative Bestimmung mit der Einheit ng/mL durchgeführt. Es gab Versuche, den Test als semiquantitative/qualitative Streifen anzubieten; allerdings wurden diese Verfahren wegen mangelnder Präzision nicht weiter verfolgt (75). Grundsätzlich gibt es keine eindeutige PSA-Grenze, da auch Patienten mit einem PSA-Wert kleiner 1 ng/mL ein PCa aufweisen können. Deshalb ist der PSA-Wert als kontinuierlicher Parameter zu betrachten. Ein höherer PSA-Messwert geht direkt proportional mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines PCa einher (76). Thompson et al. beschrieben 2005, dass - je nachdem, wo der Grenzwert gesetzt wurde - Sensitivität und Spezifität in einem inversen Verhältnis zueinander standen. Im Umkehrschluss konnte es daher keinen Wert geben, der zugleich hohe Sensitivität und Spezifität erreichte. Für einen Cut-off von 1,1 ng/mL ergab sich für die Detektion aller PCa eine Sensitivität von 83,4% und eine Spezifität von 38,9%. Für den Cut-off von 4,1 ng/mL ergab sich eine Sensitivität von 20,5% und eine Spezifität von 93,8% (77).

Im Fall von erhöhten PSA-Werten zeigte sich auch die Vorteilhaftigkeit einer erneuten PSA-Messung innerhalb von acht Wochen, da im Fall eines rasch absinkenden Wertes von einer Biopsie abgesehen werden könnte. Diese Annahme fußte auf der Tatsache, dass Patienten mit PCa typischerweise einen eher konstanten PSA-Verlauf zeigten (78,79). Zu berücksichtigen war, dass der PSA-Wert - je nach angewandtem Testverfahren - schwanken konnte und daher der, für das eingesetzte Messsystem geltende Referenzrahmen Verwendung finden sollte (80).

Eine Metaanalyse von Merriel et al. aus dem Jahr 2022 errechnete für PSA-Werte ≥ 4 ng/mL bei symptomatischen Patienten eine Sensitivität von 0,93 (95% KI: 0,88 - 0,96) und eine Spezifität von 0,20 (95% KI: 0,12 - 0,33) für die Detektion eines PCa. Als Referenztest wurden TRUS (transrektaler Ultraschall) - gezielte Biopsien entnommen, weshalb die tatsächliche Sensitivität in der Studie als geringer eingeschätzt wurde (81). Bei der Interpretation der PSA-Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Faktoren Einfluss auf die Serum PSA-Werte nehmen können. Beispielsweise kann eine medikamentöse Therapie mit Finasterid (durch Volumsreduktion der Prostata) zu einem Abfall von Serum-PSA führen und hierdurch das Ergebnis verfälschen (82). Ebenso wurde ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und der Höhe des PSA-Werts festgestellt (83). Für eine bessere Differenzierung zwischen gutartigen Vergrößerungen der Prostata und malignen Veränderungen wurde im weiteren Verlauf die PSAD eingeführt (vgl. Kapitel 1.4.5) (84). Weiters zu beachten sind sowohl chronische und/oder akute Entzündungen der Prostata, welche zu einer Erhöhung des PSA-Werts führen können (85), als auch, dass bis zu 48h nach der Ejakulation signifikant erhöhte PSA-Werte vorliegen können (86,87). Ilic et al. veröffentlichten 2018 eine Metaanalyse von 721.718 Männern, in welcher die Auswirkungen des PSA-Screenings untersucht wurden. Es ergaben sich weder Effekte auf die allgemeine Mortalität, noch signifikante Effekte auf die PCa-spezifische Mortalität. Allerdings zeigte sich eine vermehrte Detektion von PCa aller Stadien sowie eine vermehrte Detektion lokalisierter (Stage I und II) PCa (RR 1,39 95% KI: 1,9 - 1,79) und eine geringere Detektion fortgeschrittenerer Stadien (88).

Vergleichbare Ergebnisse erzielte auch die Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) Studie von Martin et al. aus 2018, in welcher die Auswirkung eines einzelnen PSA-Tests auf die PCa-Mortalität untersucht wurde. In diese Studie wurden 419.582 Patienten zwischen 50-69 Jahren von 2001-2009 eingeschlossen.

Die Aufteilung erfolgte in eine Gruppe mit Einladung zu einem einzelnen PSA-Test und folgender Prostatabiopsie bei $\text{PSA} \geq 3 \text{ ng/mL}$ und eine Kontrollgruppe.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PCa-Mortalität zwischen den beiden Gruppen. Allerdings wurden in der Interventionsgruppe mehr Patienten mit Gleason ≤ 6 Tumoren diagnostiziert. Daraus abgeleitet sprachen sich die Autor*innen gegen einzelne, isolierte PSA-Screening Untersuchungen in der allgemeinen Bevölkerung aus (89). Auch frühere Ergebnisse aus der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) -Screening Studie zeigten keine signifikante Reduktion der PCa-assoziierten Mortalität (90). Die European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) -Studie erbrachte nach einer Laufzeit von 16 Jahren, unter Teilnahme von 182.160 Männern, ein Ratenverhältnis zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe für die PCa-Mortalität von 0,80 (95% KI: 0,72 - 0,89), wobei sich die länderspezifischen Werte voneinander unterschieden. Die „number needed to invite“ (NNI) um einen PCa-Todesfall zu verhindern, lag bei 570 und die „number needed to diagnose“ (NND) bei 18 (91). Die ERSPC-Studie zeigte auch, dass PSA-Screening das Risiko, ein metastasiertes PCa zu entwickeln, signifikant senkte (92). Daten in vergleichbarer Größenordnung zeigte auch die Göteborg Studie, mit einem Ratenverhältnis für die PCa-Mortalität von 0,65 (95% KI: 0,49-0,87), einer NNI von 231 und einer NND von 10 (93). Ein Vergleich zwischen organisiertem (zentral organisierte Zusendung einer Einladung zum PSA-Screening alle zwei Jahre) und opportunistischem (PSA-Test initiiert durch den Patienten oder behandelnde Ärzt*innen ohne zentrale Koordination) Screening zeigte, dass organisiertes Screening geeigneter war, die PCa assoziierte Mortalität zu senken. Zu beachten war das Risiko der Überdiagnose, welches in der opportunistischen Gruppe deutlich über jenem der organisierten Gruppe lag (94). Screening für das PCa blieb auch zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Arbeit ein kontrovers diskutiertes Thema. Nachdem Studien wie u.a. jene von Ilic et al. (88) oder Hugosson et al. (91,93) zu keinem übereinstimmenden Ergebnis über den Vorteil des Screenings kamen, schlossen etwa die USA (2012 (95)) ein großflächiges Screening für asymptomatische Männer aus und gaben einem individuellen Ansatz den Vorrang. Dieser Schritt führte zu einem signifikanten Abfall der Anzahl von Screening-Untersuchungen (96,97). In seiner aktuellsten Verlautbarung empfahl die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Männern unter 70 Jahren, die Entscheidung über Screening-Maßnahmen individuell mit ihren Ärzt*innen abzusprechen und anhand der vorliegenden Risikofaktoren zu entscheiden (98).

1.4.5. Weitere Werte des Prostataspezifischen Antigens

Die PSA-Dichte (PSAD) wird mittels des Quotienten aus quantitativem Blut PSA-Wert und Prostatavolumen dargestellt. Anhand dieses Quotienten kann präziser zwischen Patienten mit BPH und Patienten mit PCa differenziert werden (84,99). In ersten Studien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der PSAD von PCa positiven Patienten im Vergleich zu PCa negativen Patienten. Andererseits wurde aber auch eine Überlappung der PSAD-Werte von Patienten mit PCa und Patienten mit Prostatitis festgestellt (100). In einer Studie mit fast 5.000 Patienten zeigten Catalona et al. 1994, dass bei einem PSAD Cut-off von 0,15 ng/mL/cc nahezu die Hälfte der PCa übersehen worden wären (101).

Nachfolgende Studien beschrieben eine direkte Assoziation der PSAD mit dem histologischen ISUP-Grade und empfahlen, die PSAD als zusätzlichen Parameter in der Diagnose aufzunehmen (102).

Boesen et al. untersuchten 2019 für die Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) Klassifikation, inwieweit die PSAD den prädiktiven Wert der PI-RADS Klassifikation auf ein csPCa veränderte. Es zeigte sich, dass bei PI-RADS 3 für eine PSAD $<0,15$ ng/mL/cc der negativ prädiktive Wert (NPV) auf 93% anstieg, im Vergleich zu 53% bei einer PSAD $\geq 0,15$ ($p < 0,001$). Im Fall einer PSAD $\geq 0,15$ erhöhte sich der positiv prädiktive Wert (PPV) auf 47% im Vergleich zu einer PSAD $<0,15$ mit 7% ($p = 0,002$). Für PI-RADS 4 - 5 stieg der PPV bei PSAD $\geq 0,15$ von 47% auf 74% (103). Nordström et al. beschrieben, dass erhöhte PSAD-Werte hauptsächlich mit Gleason ≥ 7 assoziiert waren und Gleason ≤ 6 Biopsien über alle PSAD-Gruppen eine ähnliche Verteilung aufwiesen. Es wurde weiters gezeigt, dass bei einem Cut-off von 0,15 ng/mL/cc oder 0,1 ng/mL/cc eine signifikante Zahl an Gleason ≥ 7 PCa übersehen worden wäre. Daher schlugen die Autor*innen einen Cut-off von 0,07 ng/mL/cc vor, ab welchem eine Biopsie in Erwägung gezogen werden sollte. Dies würde einerseits die Zahl der Biopsien um rund 19%, als auch andererseits die Zahl der diagnostizierten Gleason = 6 Tumore senken. Ungeachtet dessen wären aber bei diesem Wert rund 6,9% der csPCa übersehen worden (104). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Yusim et al. Die Autor*innen beschrieben bei einem Cut-off von $<0,09$ ng/mL/cc eine Wahrscheinlichkeit von 4% für das Vorliegen eines csPCa (105). Ein weiterer Ansatz ist die Messung des PSA-Werts auf längere Sicht und die Evaluierung der Änderungsrate nach der Zeit, auch als PSA-Geschwindigkeit (PSAV) bezeichnet. Carter et al. ermittelten 1992 dazu einen Grenzwert von 0,75 ng/mL/Jahr für die Unterscheidung zwischen BPH und PCa (106).

Langfristige moderate Anstiege waren besonders assoziiert mit dem Risiko für ein PCa, wobei eine Beeinflussung der Werte durch Prostatitis möglich ist. Allerdings zeigten weitere Studien, dass besonders Patienten mit PCa und einem PSA unter 4 ng/mL eine geringere PSAV als 0,75 ng/mL/Jahr aufwiesen (107–109). Daher beschrieben Vickers et al., dass die PSAV wohl einen Wert für die posttherapeutische Überwachung habe, aber nicht für die initiale Diagnose und Therapiewahl (110).

Einen weiteren Parameter stellt die PSA-Verdopplungszeit dar. Mit diesem Wert wird die Zeit berechnet, in welcher eine Verdopplung des PSA-Werts zu erwarten ist. Die Einheit wird typischerweise in Monaten oder Jahren angegeben. Für die Berechnung existieren mehrere verschiedene Methoden, wobei O'Brien et al. 12 verschiedene Berechnungsgrundlagen anführten. Der diagnostische Wert der Verdopplungszeit liegt nach Vickers et al. vorrangig in der posttherapeutischen Überwachung und Prognose des allgemeinen sowie des Metastasenfreien Überlebens (110,111). In einer rezenten Studie von Campbell et al. war beispielsweise eine PSA-Verdopplungszeit unter sechs Monaten mit einem höheren Risiko für biochemische Rezidive, Fernmetastasen und einer erhöhten PCa-spezifischen Mortalität assoziiert (112).

1.4.6. Digital-rektale Untersuchung

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) wird eingesetzt, um palpatorisch Konsistenz, Größe und mögliche pathologische Veränderungen der Prostata festzustellen. Der Patient nimmt typischerweise eine links liegende Untersuchungsposition mit zur Brust angezogenen Knien ein. Alternativ findet eine stehende, nach vorne gebeugte Haltung Anwendung. Im Zuge der Untersuchung sollten mit ausreichend Gleitmittel benetzte Handschuhe verwendet werden. Vor der Palpation ist zuerst die Analregion zu inspizieren und auf das Vorliegen von Hämorrhoiden, Analkarzinomen und Melanomen zu achten. Der Zeigefinger wird danach langsam eingeführt, um dem Sphinkter die Relaxation zu ermöglichen. Auch für nachfolgende Untersuchungen wie eine rektale Sonographie, ist die Kenntnis des Sphinktertonus hilfreich. Der Zeigefinger wird zuerst sakral gerichtet angesetzt, um anschließend mit einer Drehung korkenzieherartig eingeführt zu werden, sodass die Zeigefingerspitze in Richtung Nabel zeigt. Die physiologische Prostatagröße kann als walnussgroß und die Konsistenz als vergleichbar mit einem angespannten Daumenballen beschrieben werden. Pathologische Veränderungen der Prostata mit Verdacht auf PCa sind palpatorisch mit der Ertastung von Knochen vergleichbar (113,114).

Es zeigte sich für die DRU eine hohe Interobservervariabilität, die jedoch mit zunehmender Erfahrung der untersuchenden Urolog*innen geringer wurde. Nach Korrektur von zufälligen Übereinstimmungen ergab sich ein Kappa von 0,22 ($p = 0,009$) und damit eine mäßige Übereinstimmung der Tastbefunde (115). Eine Metaanalyse von Naji et al. aus 2018 zeigte für die DRU eine Sensitivität von 0,51 (95% KI: 0,36 - 0,67) und eine Spezifität von 0,59 (95% KI: 0,41 - 0,76). Der PPV betrug 0,41 (95% KI: 0,31 - 0,52) und der NPV 0,64 (95% KI: 0,58 - 0,70). In Würdigung der Tatsache, dass nur Patienten mit einer positiven DRU oder abnormalen PSA-Werten eine Biopsie erhielten, vermuteten Naji et al. eine Unterschätzung der falsch-Negativrate und eine Überschätzung der Sensitivität und NPV. Nach einer Beurteilung der Ergebnisse nach den GRADE Guidelines zeigte sich eine sehr niedrige Evidenzqualität. Deshalb sprachen sich die Autor*innen gegen einen Routineeinsatz der DRU als Screening Untersuchung aus, um Überdiagnosen und Übertherapien zu vermeiden (116). Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten auch Matsukawa et al. in einer Studie aus 2024. In dieser zeigte die DRU sowohl als unabhängiger Test, als auch als zusätzliche Untersuchung zur PSA-Testung einen niedrigen diagnostischen Wert. Der PPV bei alleiniger DRU lag bei 0,21 und die Karzinomdetektionsrate bei 1% im Vergleich zu alleinigem PSA und Kombination beider Verfahren mit einem PPV von 0,22/0,19 und einer Karzinomdetektionsrate von 3%/3% jeweils. Die Screening-Strategie aus DRU+PSA zeigte keinen signifikanten ($p=0,5$) Unterschied zum alleinigen PSA-Screening. Aus diesem Grund sprachen sich die Autor*innen für einen möglichen Entfall der DRU im routinemäßigen Einsatz bei Screening-Untersuchungen aus (117). Andere Studien hingegen zeigten für die Kombination aus PSA-Test und DRU die bestmöglichen Detektionsraten, wobei bis zu 18% der Karzinome nur durch die DRU detektiert wurden (118,119). Nachdem das Ergebnis der DRU einen wichtigen Bestandteil aktueller Risikoklassifikationen - wie u.a. der D'Amico Klassifikation - darstellt, empfiehlt die Leitlinie der EAU eine Durchführung der DRU bei der initialen Untersuchung und Risikobeurteilung (51).

1.4.7.Weitere Biomarker

Neu entwickelte Blut- und Urintests ermöglichen noch genauere Vorhersagen über das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa. Für Bluttests ist der 4K-Score ein neues Testpanel, welches sich aus freiem PSA, intaktem PSA, totalem PSA und hK2 (humane Kallikrein-verwandte Peptidase 2 oder auch KLK2; sie aktiviert PSA und unterstützt bei der Verflüssigung des Ejakulats (120)) zusammensetzt.

Ziel ist es, das Ergebnis der Biopsie möglichst genau vorherzusagen. Eine Studie von Bryant et al. aus 2015 zeigte für den Einsatz des 4K Panels eine Area under the curve (AUC) von 0,820 (95% KI: 0,802 - 0,838) bei der Erkennung eines high-grade (Gleason ≥ 7) PCa, verglichen mit einer AUC von 0,738 (95% KI: 0,716 - 0,761) bei reiner Nutzung von PSA und Alter (121).

Eine weitere Testmöglichkeit stellt der Prostate Health Index (PHI) dar, welcher sich aus totalem PSA, freiem PSA und p2PSA (einer Vorstufe des PSA) zusammensetzt. Dieser Test erbrachte präzisere Ergebnisse, als konventionelle PSA-Tests (122).

Im direkten Vergleich zeigten beide Tests (4K Panel und PHI) ähnliche Ergebnisse für die Erkennung von allen Karzinomen (AUC von 69 für 4K Panel und AUC von 70,4 für PHI) sowie für high grade Karzinome (AUC von 71,8 und 71,1 jeweils) (123).

Als weitere Testvariante nutzt der PCA-3-Test eine, nach durchgeführter DRU, gewonnene Urinprobe, um die überexprimierte mRNA des Prostatakrebsgens 3 (PCA3) nachzuweisen. Erste Studien zeigten für diese Testvariante eine AUC von 0,746 und eine Sensitivität von 69% sowie eine Spezifität von 79% (124). Eine Metaanalyse aus 2016 von Cui et al. erbrachte ähnliche Ergebnisse für den PCA-3 Test mit einer AUC von 0,75 (95% KI: 0,74 - 0,77), einer Sensitivität von 0,65 (95% KI: 0,63 - 0,66) und einer Spezifität von 0,73 (95% KI: 0,74 - 0,77) (125). Zusammenfassend zeigten Lamy et al. in einem systematischen Review von 2018, dass der PHI und der 4K Test die höchsten Evidenzlevel zur Vorhersage aggressiver PCa aufwiesen (126).

Eine neue Entwicklung ist das Stockholm3-Modell (STHLM3) aus Schweden. Dieser Risiko-Score setzt sich aus Laborparametern wie PSA, fPSA, hK2 und genetischen Markern sowie klinischen Parametern wie Alter, DRU und Prostatavolumen zusammen. In einer prospektiven, randomisierten Studie aus 2021 wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für ein PCa (definiert über PSA ≥ 3 ng/mL oder STHLM3 Score $\geq 0,11$) in eine Vergleichsgruppe mit systematischer Biopsie (SB) und eine experimentelle Gruppe mit Magnetresonanztomographie (MRT) und nachfolgender MRT-gezielter Biopsie mit zusätzlicher SB eingeteilt.

Bei der Differenzierung des csPCa (in der Studie definiert als Gleason $\geq 3+4$) zeigte der STHLM3-Test in der ROC-Analyse eine AUC von 0,76 im Vergleich zu PSA mit einer AUC von 0,6. Ein STHLM3 Score $\geq 0,11$ detektierte 227 csPCa im Vergleich zu einem PSA ≥ 3 ng/mL mit 192 csPCa ($p < 0,0001$).

Im Vergleich zu Screening mittels PSA-Testung und nachfolgender SB war ein STHLM3 Score $\geq 0,11$ mit nachfolgender MRT-gezielter Biopsie und SB mit einer höheren Detektion von csPCa (227 vs. 106) assoziiert. Ebenso zeigte sich in der STHLM3/MRT-Gruppe eine geringere Detektion von low-grade (definiert als Gleason 3+3) Karzinomen (50 vs. 73) und weniger Biopsien. Die Autor*innen zogen den Schluss, dass der Stockholm3 Test in Kombination mit einer MRT-gezielten Biopsie Überdiagnosen reduzierte, während die Detektion des csPCa weiterhin gewährleistet wurde (127).

1.4.8. Aktuelle Empfehlungen zum Screening

Die Leitlinie der EAU empfiehlt, jeden Mann vor der Durchführung eines PSA-Tests ausführlich über mögliche Vor- und Nachteile aufzuklären.

Eine PSA-Testung sollte Männern ab dem 50. Lebensjahr angeboten werden, außer im Fall eines erhöhten Risikos. Bei positiver Familienanamnese oder afrikanischer Abstammung wird ein Beginn der PSA-Tests ab dem 45. Lebensjahr empfohlen. Bei Vorliegen einer BRCA2-Mutation wird eine vorsorgliche PSA-Diagnostik bereits ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Bei einer voraussichtlich verbleibenden Lebenserwartung unter 15 Jahren sollte aufgrund des typischerweise langsamen klinischen Verlaufs des PCa von Screenings abgesehen werden. Der zeitliche Abstand zu einer Nachfolgeuntersuchung der Prostata sollte sich am PSA-Wert orientieren.

Die Leitlinie empfiehlt folgende Nachfolgeuntersuchungszeiträume: Bei PSA >1 ng/mL ab 40 Jahren und PSA >2 ng/mL ab 60 Jahren sollte eine Wiederholung alle zwei Jahre erfolgen. Falls keine Risikosituation und ein PSA <1 ng/mL vorliegen, ist eine Verlängerung des Zeitraums auf bis zu 8 Jahre möglich. Wenn asymptomatische Patienten ein PSA-Level zwischen 2-10 ng/mL aufweisen und die DRU ohne krankhaften Befund ausfällt, sollten zusätzlich Risikokalkulatoren und eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt werden, um die Indikation zur Biopsie zu stellen (5).

1.4.9. Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) wurde erstmals in den 1970er Jahren entwickelt und stellte für mehrere Jahrzehnte eine der Grundlagen für Biopsieentscheidungen dar (128).

Moderne Versionen arbeiten typischerweise mit einer 5-10 MHz Frequenz, um die Prostata darstellen zu können. Das Volumen der Prostata wird in erster Näherung über folgende Volumenformel eines Ellipsoids berechnet: $V = a \cdot b \cdot h \cdot \pi / 6$. In dieser Gleichung stellt a die anteriorposteriore, b die transversale und h die kraniokaudale Distanz des vermessenen Ellipsoids dar (129). Für den klinischen Gebrauch kann $\pi/6$ näherungsweise als 0,52 angenommen werden, womit die Formel als $a \cdot b \cdot h \cdot 0,52$ Gebrauch findet (130). Es sollte allgemein bei der Beurteilung der Prostata auf das Vorliegen von asymmetrischen Arealen bzw. Bereichen mit verstärkter Vaskularisierung und kapselüberschreitenden Veränderungen geachtet werden. Ebenso bedeutsam ist die Beachtung hypoechogener Bereiche und gesprenkelter hyperechogener Zonen, welche mit Kalzifikationen im Tumor assoziiert sind (131,132). In einer 2022 publizierten prospektiven Studie wurden Unterschiede in der Performance des multiparametrischen Ultraschalls im Vergleich zur multiparametrischen MRT (mpMRT) untersucht. Der multiparametrische Ultraschall setzte sich aus einem B-Mode, Farbdoppler, Echtzeitelastographie und kontrastmittelverstärktem Ultraschall zusammen (diese Methoden werden im Folgenden genauer besprochen). Patienten, die in einem der beiden oben vorgestellten Testverfahren positive Ergebnisse erzielten, wurden biopsiert. Durch den Einsatz des multiparametrischen Ultraschalls konnten 4,3% weniger klinisch signifikante PCa entdeckt werden als mit der mpMRT, wobei der multiparametrische Ultraschall aber zu 11,1% mehr Biopsien führte (133).

1.4.10. Konventioneller B-Mode im transrektalen Ultraschall

Der B-Mode (Brightness-Mode) erstellt zweidimensionale Schnittbilder innerer Gewebestrukturen durch Darstellung der Signallaufzeit und Amplitude als Bildpunkt (134). Die ursprüngliche Vermutung, das PCa präsentiere sich im Ultraschall als hypoechogene Läsion, konnte in einer Studie von Onur et al. mit 3.912 Patienten nicht bestätigt werden. Es wurde untersucht, inwieweit sich die Detektionsrate für das PCa zwischen hypoechogenen und isoechogenen Läsionen unterschied. Hypoechogene Läsionen der Prostatabasis zeigten sich in rund 9,3% der Stützen positiv, im Vergleich zu isoechogenen Bereichen mit 10,4%. Die anderen Prostatabereiche zeigten eine ähnliche Statistik (135). Andere Ursachen für hypoechogene Läsionen sind unter anderem Dysplasien, entzündliche Vorgänge sowie Zysten (136). Bei der Beurteilung der sonographischen Bilder ist besonders auf fokale hyper/hypoechogene Zonen, noduläre oder clusterförmige Veränderungen, irreguläre Begrenzungen, oder eine Ausdehnung der Läsion in die Peripheriezone zu achten (137,138).

Bezüglich der Einsatzmöglichkeiten des TRUS kam ein Konsensuspanel 2012 zu dem Schluss, dass der alleinige Einsatz eines konventionellen TRUS nicht geeignet ist, ohne begleitende Biopsie die Diagnose eines PCa zu stellen. Er sollte zur Bestimmung anatomischer Besonderheiten, Identifikation der Läsionen, Messung des Volumens und Führung der Biopsienadel verwendet werden (139).

1.4.11. Farbdoppler Ultraschall

In der Dopplersonographie werden Schallwellen von der Sonde ausgesandt, welche von den Erythrozyten im Blut reflektiert werden. Bedingt durch den Blutfluss kommt es zu einer Frequenzverschiebung, aus welcher Geschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes gemessen werden können. Es gibt eine Reihe von verschiedenen Sonographie -Variationen wie den Continuous-Wave (CW)/ Pulsed-Wave (PW) oder den Power-Doppler (140). Hinweisgebend für das Vorliegen eines PCa ist verstärkte, asymmetrische, regionale Durchblutung, ausgelöst durch vermehrte Tumervaskularisierung (139). Der konventionelle TRUS und die Farbdoppleruntersuchung erzielten im direkten Vergleich sehr ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität sowie der PPV (45% vs. 44% jeweils) und NPV (72% vs. 71% jeweils). Auch die Kombination dieser Verfahren führte zu keiner deutlichen Verbesserung des PPV und NPV (47% und 69% jeweils) (141). Zudem zeigte sich beim Einsatz der Farbdopplerverfahren eine merkliche Lernkurve und deutliche Interobservervariabilität (142).

1.4.12. Kontrastmittelgestützter Ultraschall

Bei kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) wird ein Ultraschallkontrastmittel, bestehend aus Mikroblasen mit einem Gaskern in einer Lipidhülle, eingesetzt. Diese Blasen wirken echoverstärkend und ermöglichen es, die Mikroperfusion in Echtzeit darzustellen (143). Dadurch können vor allem kleinere Gefäße mit geringeren Durchflussvolumina dargestellt werden. Dieses Verfahren findet sowohl in der initialen Diagnostik, als auch in der Beurteilung des Therapieverlaufs Einsatz (139,144,145).

In verschiedenen Studien zeigte CEUS eine bessere Detektionsrate als konventioneller TRUS bzw. die SB. Die Detektionsrate für CEUS lag zwischen 77,1-87%. (146–150). Allgemein ermöglichte CEUS eine präzisere Darstellung des Tumors.

Damit einher ging eine Verringerung der für die Diagnose benötigten Stanzenzahl, ohne Einbußen der Genauigkeit. Die Kombination aus CEUS und SB erzielte in Untersuchungen die besten Ergebnisse (148,151,152). Auch der direkte Vergleich zwischen CEUS und konventioneller Dopplersonographie zeigte bei CEUS eine präzisere Darstellung der Vaskularisation, besonders bei peripheren, hypoechogenen Läsionen (153). Eine Metaanalyse von Li et al. aus 2013 mit 2.624 Patienten zeigte für CEUS eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 74%. Li et al. beschrieb, dass CEUS wohl vielversprechend sei, aber die SB vorerst nicht vollständig zu ersetzen vermag. Zusätzlich sind für den geregelten Einsatz von CEUS noch standardisierte Vorgehensweisen, Kontrastmittel und Diagnosekriterien notwendig sowie größere, prospektive Studien (154).

1.4.13. Sonoelastographie

Tumorzellproliferation und das folgende Einwachsen in das umgebende gesunde Gewebe führen zu einer Störung der normalen Gewebekomöostase. In Folge kommt es zu einer Reaktion des Gewebes, um die Schäden der Karzinomzelleninvasion zu reparieren. Diese Reaktion auf Karzinominvasion ähnelt der Wundheilungsreaktion des Körpers. Es liegen vermehrt Myofibroblasten im reaktiven Stroma des PCa vor und die Synthese von Kollagen Typ 1 zeigte sich stark erhöht (155–157).

Ziel der Sonoelastographie (SE) ist es, Unterschiede in der Elastizität des Prostatagewebes festzustellen und so Areale mit pathologischen Veränderungen zu identifizieren (158).

Erste Studien zeigten bei Einsatz der Sonoelastographie eine Sensitivität und Spezifität zwischen 25 - 75,4% und 76,7 - 86% jeweils für die Detektion von PCa und einen PPV zwischen 0,2 - 0,878 (159–163). Pallwein et al. errechneten eine Sensitivität und Spezifität von 0,86 (95% KI: 0,808 - 0,916) und 0,72 (95% KI: 0,667 - 0,767) sowie einen PPV von 0,616. 275 der 533 (51,6%) in der Sonoelastographie als suspekt beschriebenen Areale zeigten kein PCa. Die meisten dieser falsch positiv identifizierten Läsionen zeigten sich histopathologisch mit chronischer Entzündung und Atrophien assoziiert (164).

Ein RCT aus 2008 von Eggert et al. demonstrierte für die Elastographie eine Sensitivität und Spezifität von 44,5/89%, wobei der Einsatz der Elastographie zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung in der Detektion führte. In dieser Studie wurde die hohe Rate falsch positiver Befunde auf benigne Veränderungen, wie chronische Entzündungen und Gewebeverkalkungen, zurückgeführt (165).

1.4.14. Histoscanning

Ein anderer Ansatz zur Erhöhung der Detektionsrate des PCa im Ultraschall wurde 2008 vorgestellt und bestand im Einsatz computergestützter Gewebeanalyse, dem sogenannten Histoscanning. Dabei wurde durch einen Algorithmus, basierend auf der unterschiedlichen Interaktion von karzinogenem und gesundem Gewebe mit dem Ultraschall, über die Reflexionscharakteristika der Ultraschallsignale auf die Heterogenität des Gewebes rückgeschlossen. Risikobereiche wurden rot im TRUS-Bild markiert. In ersten Studien von Braeckman et al. zeigte sich eine hohe Korrelation des Histoscannings mit den histologischen Ergebnissen und eine Sensitivität/Spezifität von 100/82%, sowie ein PPV/NPV von 80/100% für Läsionen $\geq 0,5$ mL (166,167). Demgegenüber zeigte eine Studie von Schiffmann et al. keine signifikante Korrelation zwischen dem Tumolvolumen aus dem Histoscanning und dem Referenzvolumen aus der radikalen Prostatektomie (168).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Porres et al. mit 282 Patienten, in welcher, - analog zu Schiffmann et al. - das Tumolvolumen durch das Histoscanning zu gering eingeschätzt wurde. Bei einer 0,2 mL Grenze für das Tumolvolumen zeigte sich eine Sensitivität, bzw. Spezifität zwischen 29-68% und 46-78%. Bei Anheben der Grenze auf 0,5 mL errechnete sich eine Sensitivität, bzw. Spezifität von 59-92% und 16-54% (169).

Simmens et al. zeigten in einer prospektiven Studie von 2019 mit 249 Männern eine Sensitivität, bzw. Spezifität von 70,3% und 14,7% und PPV, bzw. NPV von 36,8% und 41,3% (170). In einem direkten Vergleich der diagnostischen Performance zwischen der mpMRT und Histoscanning zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis mit der mpMRT. Histoscanning detektierte 50% der Tumore mit einem Gleason Grade über 6, während die mpMRT 86,4% entdeckte (171). Aufgrund dieser Ergebnisse kamen Wysock et al. in einem Review der aktuellen Studienlage zu dem Schluss, dass Histoscanning aktuell keinen signifikanten Stellenwert in der Diagnostik des PCa hat (172).

1.4.15. Mikroultraschall

Eine der aktuellsten Entwicklungen in der Ultraschalldiagnostik des PCa ist der Mikroultraschall (MUS). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches von Exact Imaging entwickelt wurde und eine Frequenz von 29 MHz anwendet. Diese wesentlich höhere Frequenz wird durch eine erhöhte Kristalldichte im Ultraschallkopf erreicht. Diese Steigerung führt zu einer deutlichen Verbesserung der Auflösung bis zu 70 μm , verglichen mit einer

konventionellen Auflösung von rund 200µm. Dadurch ist eine exaktere Beurteilung von Prostatagangstruktur und Zelldichte möglich (173).

Die erste Generation dieser MUS-Geräte wurde 2013 in einer Pilotstudie evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass dieser hochfrequente Ultraschall eine verbesserte Sensitivität (65,2% vs. 37,7%) und Spezifität (71,6% vs. 65,4%) im Vergleich zu konventionellem Ultraschall aufwies (174). Basierend auf den verbesserten Beurteilungsmöglichkeiten wurde eine Klassifikation, angelehnt an die PI-RADS Klassifikation, zur Interpretation auffälliger Läsionen entwickelt. Die „prostate risk identification using micro-ultrasound“ (PRI-MUS) Klassifikation. Diese Klassifikation besteht aus fünf Stufen, wobei das Risiko für ein klinisch signifikantes PCa um ca. 10,1% (95% KI: 9,3-10,8) pro Stufe steigt (175).

Eine prospektive, multizentrische Studie von Klotz et al. mit 1.040 Patienten verglich 2021 die diagnostische Aussagekraft des MUS mit der mpMRT für den Nachweis eines csPCa. Der MUS erreichte Werte für Sensitivität und Spezifität von 94% und 22%.

Im Vergleich dazu erreichte die mpMRT eine Sensitivität, bzw. Spezifität von 90% und 22%. PPV und NPV lagen für den MUS bei 44% und 85% und für die mpMRT bei 43% und 77%. Die Autor*innen kamen in der Studie durch den Vergleich von MUS und MRT zum Schluss, dass - durch die vergleichsweise ähnlichen Performances beider Verfahren - der MUS eine vielversprechende Alternative zu einer MRT-Untersuchung in der initialen Abklärung bei Verdacht auf ein PCa sei (176). Eine Metaanalyse aus 2019 von Zhang et al. mit 769 Patienten erbrachte eine gepoolte Sensitivität und Spezifität des MUS von 0,91 und 0,49 jeweils für die Detektion eines klinisch signifikanten PCa (177). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine rezente Metaanalyse von Alghamdi et al. aus 2023. Bei 6370 eingeschlossenen Patienten erzielte der MUS eine Sensitivität von 0,85 und Spezifität von 0,43 in der Detektion des PCa (178).

Hofbauer et al. verglichen 2022 an 203 Patienten die Performance des MUS mit der mpMRT. In dieser Studie wurde bei 79 der 203 Patienten ein csPCa gefunden (39%). Die Biopsie der MUS-Targets entdeckte 58/79 (73%), die Biopsie der mpMRT-Targets 60/79 (76%) und die SB 45/79 (57%) der csPCa. Die mpMRT alleine detektierte 7/79 (9%), MUS alleine 5/79 (6%) und SB alleine 4/79 (5%) der csPCa. Im direkten Vergleich von MUS und mpMRT, entdeckte der MUS 97% (95%KI 80-116%) der csPCa, welche auch durch die mpMRT-gezielte Biopsie detektiert wurden. Damit erwies sich der MUS in dieser non-inferiority Studie als der mpMRT nicht unterlegen. Die Studie resümierte eine ähnliche Performance beider Verfahren mit potenziellen Vorteilen für eine Reduktion von Kosten und Komplexität bei der Patientenversorgung (179).

Die randomisiert multizentrisch angelegte Studie „Optimization of prostate biopsy - Micro-Ultrasound versus MRI“ (OPTIMUM) aus 2025 verglich die Performance der MUS-gezielten Biopsie mit der MRT-Fusionsbiopsie. 802 Patienten wurden randomisiert entweder einer reinen MUS-gezielten Biopsie, einer MRT und MUS-Fusionsbiopsie oder einer MRT-Fusionsbiopsie mit konventionellem Ultraschall zugeteilt. PCa der Grade Group 2 - oder höher - wurde in der Gruppe mit alleinigem MUS in 47,1%, bei MRT/konventionellem US in 42,6% und bei MRT/MUS in 46,9% detektiert. Die MUS-gezielte Biopsie zeigte sich mit $p < 0,001$ der MRT Fusions-Biopsie nicht unterlegen. Die Autor*innen schlossen daraus, dass der MUS eine mögliche Alternative zur MRT im Diagnosealgorithmus darstellen könnte (180).

1.4.16. Multiparametrische MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird bereits seit den 1980er Jahren für die nicht-invasive Beurteilung der Prostata eingesetzt. Zu Beginn beschränkte sich der Einsatz auf Patienten mit einem bioptisch gesicherten PCa für das lokoregionäre Staging. Fortschritte bei Hard- und Software der MRT führten zur Entwicklung der multiparametrischen MRT (mpMRT), bei welcher T2 gewichtete Bilder, diffusionsgewichtete Bilder (DWI), apparent diffusion coefficient (ADC) - Maps und dynamisch-kontrastmittelverstärkte Bilder zur Beurteilung herangezogen werden. Durch diese Neuerungen verbesserte sich sowohl die Detektion des klinisch signifikanten PCa, als auch die Differenzierung zwischen malignen und benignen Erkrankungen. Aufgrund laufender Verbesserungen in Beurteilung und Diagnostik wird die mpMRT nicht nur zum Staging, sondern auch in der initialen Diagnostik, Risikobeurteilung, Biopsieplanung, Überwachung und Therapieplanung eingesetzt (181). Zur Verbesserung der Bildqualität wurden 1989 endorektale Spulen entwickelt, welche im Rektum platziert und durch einen aufblasbaren Ballon fixiert wurden (182).

Unter Einsatz einer 1,5 Tesla MRT erbrachten die endorektalen Spulen (ERC) im Vergleich zu einer phased-array Beckenspule bessere Ergebnisse (183). Die Spulen verbesserten das Signal-Rausch-Verhältnis, wobei bei ihrem Einsatz mögliche höhere Kosten, längere Untersuchungsdauer, Verformung der Prostata und Unannehmlichkeiten für den Patienten in Betracht gezogen werden mussten (181). Nach der technischen Weiterentwicklung der 1,5 Tesla zur 3 Tesla MRT zeigten Studien bei Vergleich der Techniken mit und ohne Einsatz einer endorektalen Spule ähnliche Ergebnisse in der Detektion und Beurteilung von Prostataläsionen zwischen diesen Methoden (184–186).

Durch die zufriedenstellenden Ergebnisse aus dem Einsatz einer 3 Tesla MRT ohne endorektale Spule wird den Radiolog*innen in den Leitlinien die Nutzung einer ERC, unter bestmöglicher Ausnutzung der technischen Möglichkeiten und Berücksichtigung der Patientenpräferenz, freigestellt (181).

In die Beurteilung der mpMRT fließen folgende Sequenzen ein:

- 1) T1-gewichtete Bilder: Die Hauptaufgabe der T1-gewichteten Bilder besteht im Nachweis einer Blutung bei Vorliegen suspekter T2-gewichteter Bilder. Karzinomläsionen und Blutungen können sich ähnlich in T2-gewichteten Bildern präsentieren.
- 2) T2-gewichtete Bilder: Diese Sequenz dient der Detektion von Karzinomen, welche - je nach Region, in der sie vorliegen - sich meist als schlecht begrenzte Hypointensitäten zeigen. Diese Bilder zeigen aber auch andere Krankheiten, wie u. a. Prostatitis und Blutungen, weshalb weitere Sequenzen zur Beurteilung hinzugezogen werden.
- 3) DWI: Die DWI basieren auf der Bewegung von Wassermolekülen und stellen einen Schlüsselaspekt der mpMRT dar. Die Untersuchung sollte eine ADC-Map und hohe b-Wert Bilder enthalten. Die ADC-Map stellt den ADC-Wert für jeden Voxel grafisch dar. Karzinome zeigen eine gestörte Diffusion im Vergleich zu normalem Gewebe und erscheinen hypointens in einer Graustufen ADC-Map. Für hohe b-Wert Bilder werden b-Werte über 1400s/mm^2 genutzt.
- 4) Dynamisch kontrastmittelverstärkte Bilder: Hierfür wird typischerweise ein Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis eingesetzt. Bei Tumoren können unterschiedliche Effekte wie u.a. eine frühe Kontrastmittelverstärkung oder frühes Auswaschen des Kontrastmittels auftreten. Bei Auffälligkeiten erfolgt ein Abgleich mit T2 und DWI-Bildern. (181,187)

Zur Standardisierung der Beurteilung wurde durch die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) das „Prostate Imaging-Reporting and Data System“ in der Version 1 (PI-RADS v1) 2012 veröffentlicht. Analog dem Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Schema wurden fünf Kategorien einer Risikoklassifikation für das Vorliegen eines csPCa (definiert als Gleason $\geq 4+3$) vorgelegt. Diese fünf Kategorien wurden wie folgt beschrieben: PI-RADS 1 (Vorliegen eines csPCa ist sehr unwahrscheinlich), PI-RADS 2 (Vorliegen eines csPCa ist unwahrscheinlich), PI-RADS 3 (Vorliegen eines csPCa ist fraglich), PI-RADS 4 (Vorliegen eines csPCa ist wahrscheinlich) und PI-RADS 5 (Vorliegen eines csPCa ist sehr wahrscheinlich) (188). Eine 2015 publizierte Metaanalyse von Hamoen et al. zeigte für PI-RADS eine Sensitivität von 0,78 und Spezifität von 0,79. Der NPV lag, je nach Studie, bei 0,58 - 0,95 (189).

Durch technische Weiterentwicklungen und Neuerungen in der klinischen Praxis wurden die PI-RADS Guidelines überarbeitet und 2015 als PI-RADS v2 publiziert (181). Änderungen zwischen den PI-RADS Versionen v1 und v2 fanden sich unter anderem in den MRT-Protokollen (keine separaten Parameterangaben für 1,5 Tesla) und den Spezifikationen einzelner Modalitäten (z.B. Anpassung der b-Werte). Zusätzlich wurden am Ende der Guidelines Beispielbilder für die verschiedenen PI-RADS Kategorien angeführt (130). Woo et al. untersuchten 2017 im Rahmen einer Metaanalyse die diagnostische Performance der PI-RADS v2 und errechneten eine gepoolte Sensitivität von 0,89 und eine Spezifität von 0,73. Ein direkter Vergleich aus sechs Studien zeigte mit 0,95 für PI-RADS v2 eine höhere gepoolte Sensitivität, als für PI-RADS v1 mit 0,88. Die Spezifität zeigte für beide Versionen keinen signifikanten Unterschied (0,73 v1 vs. 0,75 v2 mit $p=0,90$) (190). 2019 erfolgte eine Aktualisierung auf die Version PI-RADS v2.1 mit Anpassungen in den technischen Spezifikationen der DWI und der dynamischen, kontrastmittelverstärkten Bilder sowie Präzisierungen in den Interpretationskriterien der Bilder (191).

1.4.17. Prostatabiopsie

Die Methode zur definitiven Diagnose des PCa stellt die ultraschallgezielte Prostatabiopsie dar. Die Indikation zur Durchführung der Biopsie wird aufgrund eines erhöhten Risikos für ein klinisch signifikantes PCa gestellt, welches sich aus den diagnostischen Möglichkeiten wie u.a. PSA, DRU und mpMRT ableitet.

Aufgrund der hohen Sensitivität und des hohen NPV einer mpMRT-Untersuchung wird von der EAU, basierend auf Daten der PRECISION (58) und MRI-first Studie (192), die Durchführung einer mpMRT vor der Biopsie empfohlen. Bei der Durchführung der Biopsie stehen zwei grundsätzlich verschiedene Biopsiestrategien zur Verfügung, welche oft in Kombination eingesetzt werden: die systematische Biopsie (SB) und die Target-Biopsie (TB) (51). Bei der SB werden nach einem festen Schema die verschiedenen Zonen der Prostata biopsiert. Die empfohlene Anzahl an zu entnehmenden Stanzen liegt bei 12 Stück. Eine Publikation von Eichler et al. zeigte, dass eine Erhöhung über 12 Stanzen zu keiner signifikanten Verbesserung der Detektionsrate führte (193).

Die TB zielt auf jenes Areal der Prostata ab, welches in der vorangegangenen Bildgebung als verdächtig erkannt wurde. Das MRT-Target kann ultraschallgezielt über kognitive Fusion, Fusionssoftware oder direkt im MRT-Gerät biopsiert werden.

Zwischen diesen drei unterschiedlichen Techniken der TB zeigten Wegelin et al., in einer Kohorte negativ vorbiopsierter Männer, keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Detektion des PCa (51,194). Kasivisvanathan et al. führten 2018 eine randomisierte, multizentrische non-inferiority Studie der MRT-TB vs. Standard-Biopsie durch. Eingeschlossen wurden 500 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen eines PCa. Diese Patienten wurden in eine MRT-Kohorte mit TB und eine Standard-Biopsie-Kohorte mit SB eingeteilt. Klinisch signifikante Karzinome wurden bei 95 (38%) der Patienten in der MRT-Kohorte detektiert.

Vergleichsweise dazu wurden klinisch signifikante Karzinome bei 64 (26%) der Patienten der Kohorte mit Standard-Biopsie detektiert. In der MRT-Kohorte wurden zudem weniger klinisch insignifikante Karzinome detektiert als bei der Standard-Biopsie (9% vs. 22%). Es zeigte sich in den Ergebnissen die MRT mit TB non-inferior zur Standard TRUS-Biopsie mit $p=0,005$. Die weitere statistische Analyse wies auf eine Überlegenheit des MRT-Pathways hin (58). Die Detektionsrate lag für TB vs. SB je nach Studie bei 25-52 vs. 23-43% (58,195–197). Aufgeschlüsselt nach der klinischen Signifikanz detektierte die TB allgemein mehr klinisch signifikante Karzinome und weniger klinisch insignifikante Karzinome als die SB, was zu reduzierten Überdiagnosen führte (195,197,198).

Beispielsweise zeigten Klotz et al. eine Reduktion der, durch die TB detektierten, insignifikanten Karzinome um die Hälfte (196). Die besten Ergebnisse in der Biopsie zeigte eine Kombination aus TB und SB, da ein gewisser Anteil der csPCa nicht durch die TB erfasst wurde. Der, ausschließlich durch die SB, detektierte Anteil an Patienten mit csPCa lag je nach Studie bei 6-14% (59,192,199,200).

Bezüglich des Zugangsweges für die Biopsie stehen zwei Techniken zur Auswahl: die transperineale und die transrektale Biopsie. Im direkten Vergleich erwies sich die Infektionsrate bei einem transperinealen Zugang niedriger, als bei einer transrektalen Biopsie (201,202). Dies bestätigte auch ein systematisches Review aus 2016 von Bennett et al. mit 162.577 Patienten. Bei transrektaler Prostatabiopsie trat im Vergleich zur transperinealen Biopsie eine höhere Rate an Krankenhauseinweisungen (1,1% vs. 0,9%) sowie Sepsis (0,8% vs. 0,1%) auf (203).

Aufgrund der niedrigeren Infektionsrate bei transperinealem Zugang diskutierten Studien die Notwendigkeit einer antibiotischen Prophylaxe vor transperinealer Biopsie. Eine Metaanalyse aus 2022 von Castellani et al. verglich 3.662 Patienten mit und ohne Antibiotikaprophylaxe auf infektiöse Komplikationen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Fieber nach der Biopsie, Infektionen des Urogenitaltrakts und Sepsis nach der Biopsie (204). Eine multizentrische, randomisierte Studie von Hu et al. aus 2024 mit 658 Patienten, verglich die Infektionsraten bei transperinealer Biopsie ohne Antibiotikaprophylaxe und transrektaler Biopsie mit gezielter Antibiotikaprophylaxe. Es zeigten sich bei transperinealem Zugang keine Infektionen, wohingegen bei transrektalem Zugang vier Infektionen auftraten (205). In der aktuellen Leitlinie der EAU wird daher die Empfehlung eines transperinealen Zugangswegs für die Biopsie ausgesprochen (51).

1.5. Studienziel

Die Forschungsfrage dieser Arbeit lautet: *Gibt es einzelne, oder eine Kombination von Parametern, welche bei Kombination des Mikroultraschalls mit der mpMRT darauf hinweisen, dass die Addition der systematischen Biopsie zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung in der Detektionsrate des csPCa führt?*

Ausschlaggebend für diese Fragestellung war der seit Jänner 2023 an der Grazer Universitätsklinik für Urologie angewandte MUS. Die mit seiner Anwendung verbundene Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten führte zum Entschluss, eine mögliche Optimierung der diagnostischen Algorithmen einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen. Ziel der Studie ist die Definition jener Voraussetzungen, welche einen Entfall der SB als möglich erscheinen lassen. Im Falle des tatsächlichen Entfalls der SB würde dies generell zu einer reduzierten Patientenbelastung sowie zu einem geringeren Infektionsrisiko führen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenselektion und Datenerhebung

Die vorgelegte monozentrische, retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK: 36-119 ex 23/24).

Eingeschlossen wurden all jene Patienten über 18 Jahren, welche im Zeitraum von Jänner 2023 bis Februar 2024 eine MUS-gezielte, transperineale Prostatabiopsie an der Univ.-Klinik für Urologie am LKH-Univ. Klinikum Graz erhielten.

Diese Kriterien erfüllten 301 Patienten.

Von diesen 301 Patienten ausgeschlossen wurden sechs Patienten, welche keine SB und weitere drei Patienten, welche keine TB erhielten. Die Daten der verbliebenen 292 Patienten flossen in die statistische Berechnung ein.

Die Patientendaten wurden dem Krankenhausinformationssystem der KAGES (openMEDOCS) entnommen. Erhoben wurden u.a:

- a) Allgemeine Informationen aus Vorbefunden und radiologischen Befunden: Alter bei Biopsie, PSA-Wert, DRU-Befund, Prostatavolumina (MRT/MUS), intra- und extramurale MRT-Ergebnisse, Biopsievorgeschichte.
- b) Biopsiespezifische Daten aus den OP-Berichten und den histopathologischen Befunden: Zahl der Läsionen, PRIMUS-Score und PI-RADS Score, Volumen der Läsionen sowie Ergebnisse der Biopsie.
- c) Informationen über die Nachbetreuung aus Ambulanzbefunden und Tumorboard-Beschlüssen, Therapiewahl der Patienten, Ergebnisse der durchgeführten radikalen Prostatektomien aus OP-Berichten und histopathologischen Befunden, Komplikationen nach der Biopsie.

2.2 Biopsieverfahren

Die Biopsien der 301 Patienten wurden, in dafür vorgesehenen Behandlungsräumen, an der Universitätsklinik für Urologie am LKH Univ. Klinikum Graz durchgeführt (vgl. Abb. 1A). Für die Durchführung der Biopsie wurde das MUS-System ExactVU™ EV29L (Exact Imaging, Markham, Kanada) genutzt (vgl. Abb. 1B).



Abbildung 1: Quelle: Eigen, A: Tagesklinischer Eingriffsraum der Universitätsklinik für Urologie Graz, B: Exact Imaging Mikroultraschall EV29L

Nach Lagerung des Patienten in der Steinschnittlage wurde die Beurteilung des klinischen Tumorstadiums (cT) durch eine DRU und die Graduierung suspekter Läsionen nach den PRIMUS-Kriterien im MUS durchgeführt. Die Biopsie erfolgte unter oraler Antibiose mit Fosfomycin 3g, eingenommen am Vorabend und am Tag der Biopsie. Die subkutane und periprostathe Lokalanästhesie wurde mittels 1%-igem Lidocain, mit insgesamt 4,5 mL/kg KG, bei max. 400mg pro Patient durchgeführt. Hiernach erfolgte die kognitive Fusionsbiopsie mit der TB zu Beginn und im Anschluss folgend die SB (Vgl. Abb. 2A-C) (206).



Abbildung 2: Aufnahme unter fachärztlicher Aufsicht, nach Aufklärung und mit Zustimmung des Patienten, Quelle: Eigen, A: Lagerung des Patienten in Steinschnittlage mit angewandter Mikroultraschallsonde, B: Zustand nach Biopsie, C: Entnommener Stanzzyylinder

2.3 Statistische Analyse

Die Studiendaten wurden in einer Microsoft-Excel Tabelle gesammelt, verarbeitet und auf dem zentralen Urologie-Laufwerk der Univ. Klinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz gespeichert. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics 29. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die deskriptive Statistik wurde zur Darstellung der allgemeinen Populationsmerkmale sowie der Biopsieergebnisse genutzt. Zum Vergleich der Biopsietechniken (TB vs. Kombination aus TB und SB) wurde der McNemar Test eingesetzt. Zur Berechnung der Signifikanzen und Odds-Ratios verschiedener Parameter auf das Vorliegen eines csPCa, wie z. B. des Läsionsvolumens oder des Alters, wurde sowohl die univariate, als auch die multivariate logistische Regression verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von 1.1.2023 bis 15.2.2024 erhielten 301 Patienten an der Universitätsklinik für Urologie eine transperineale MRT/MUS-gezielte Prostatabiopsie. Damit erfüllten diese Patienten grundsätzlich die Kriterien für den Studieneinschluss (Abbildung 3).

Von diesen 301 Patienten wurden neun Patienten von einer weiteren statistischen Betrachtung in dieser Studie ausgeschlossen, da bei ihnen entweder keine TB oder keine SB durchgeführt wurde. An den verbliebenen 292 Patienten wurde in 200/292 (68,5%) Fällen ein PCa detektiert, wovon 176/292 (60,3%) als klinisch signifikante Karzinome eingestuft wurden. Die Beurteilungskriterien eines „klinisch signifikanten“ PCa richteten sich nach den Risikogruppen der EAU-Leitlinien, welche folgende Grenzwerte festlegten: PSA ≥ 10 ng/mL, DRU $\geq$ cT2b oder ISUP ≥ 2 (5).

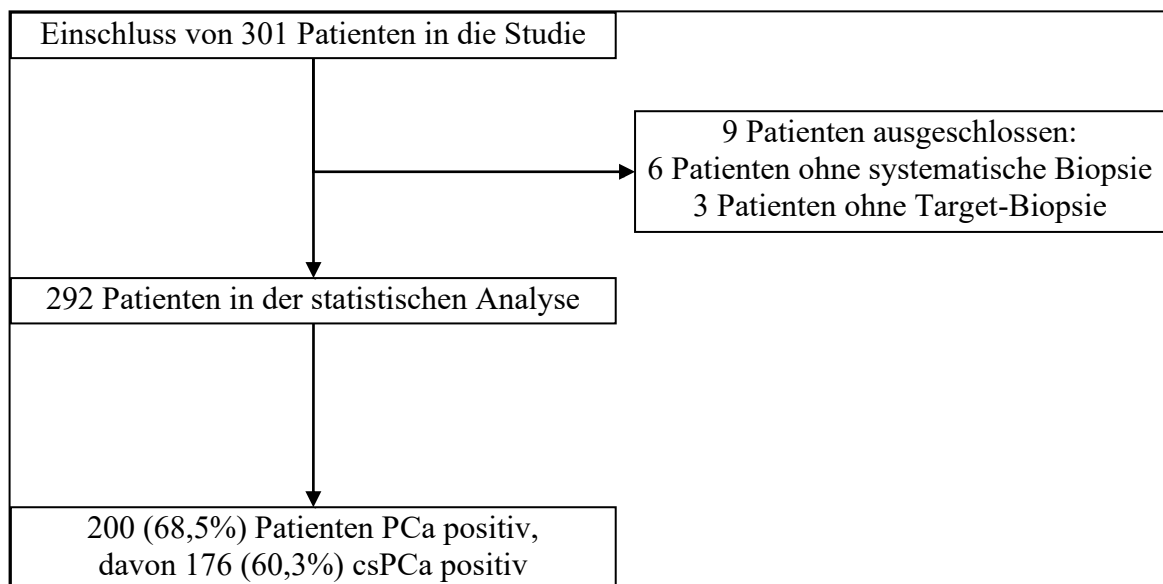


Abbildung 3: Darstellung der Patientenauswahl im Rechercheprozess als Flussdiagramm. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa)

3.2 Populationscharakteristika

Charakteristika	Gesamtkollektiv	csPCa	kein csPCa	p
Anzahl (n; %)	292; 100	176; 60,3	116; 39,7	-
Alter bei Biopsie (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	67; 61-73; 46-84	68; 61-75; 47-84	66; 59-71; 46-80	0,015
Initialer PSA [ng/mL] (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	6,77; 4,63-10,22; 0,19-89,29	8,14; 5,40-12,45; 1,18-89,29	5,62; 3,81-7,99; 0,19-60,55	<0,001
PSA-Dichte [ng/mL/cc] (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	0,15; 0,10-0,24; 0,02-1,59	0,19; 0,12-0,32; 0,04-1,59	0,11; 0,07-0,16; 0,02-0,87	<0,001
Prostatavolumen MRT [mL] (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	42,50; 30,25-60,00; 9,10-230,00	39,00; 28,00-52,00; 9,10-230,00	51,00; 35,00-70,00; 10,00-151,00	<0,001
Prostatavolumen MUS [mL] (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	32,00; 25,00-44,75; 8,00-138,00	30,00; 23,75-40,00; 11,00-127,00	37,50; 25,75-55,00; 8,00-138,00	0,007
DRU [cT] (n; %)				<0,001
0	4; 1,4	2; 1,1	2; 1,7	
1c	212; 72,6	109; 61,9	103; 88,8	
2a	39; 13,4	29; 16,5	10; 8,6	
2b	23; 7,9	22; 12,5	1; 0,9	
2c	14; 4,8	14; 8,0	0; 0	
PI-RADS Beurteilung extern (n; %)				<0,001
0	7; 2,4	4; 2,3	3; 2,6	
2	17; 5,8	4; 2,3	13; 11,2	
3	47; 16,1	12; 6,8	35; 30,2	

4	163; 55,8	106; 60,2	57; 49,1	
5	58; 19,9	50; 28,4	8; 6,9	
PI-RADS Beurteilung intern (n; %)				<0,001
0	14; 4,8	5; 2,8	9; 7,8	
2	4; 1,4	0; 0	4; 3,4	
3	47; 16,1	16; 9,1	31; 26,7	
4	171; 58,6	106; 60,2	65; 56,0	
5	56; 19,2	49; 27,8	7; 6,0	
PRIMUS Beurteilung (n; %)				<0,001
0	31; 10,6	14; 8,0	17; 14,7	
2	11; 3,8	3; 1,7	8; 6,9	
3	48; 16,4	21; 11,9	27; 23,3	
4	128; 43,8	83; 47,2	45; 38,8	
5	74; 25,3	55; 31,3	19; 16,4	
Durchschnittliches Läsions- volumen [mL] (Median; 25-75 Perzentile; Min-Max)	0,56; 0,32-1,04; 0,07-19,30	0,70; 0,39- 1,33; 0,11- 19,30	0,43; 0,27- 0,78; 0,07- 8,91	<0,001
Alle MRT und MUS- Läsionen übereinstimmend (n; %)	181; 62	118; 67,0	63; 54,3	0,045
Anzahl der entnommenen Stanzen gesamt (Median; Min-Max)	16; 10-18	16; 10-18	16; 14-18	-
Anzahl der entnommenen SB-Stanzen (Median; Min-Max)	12; 6-12	12; 6-12	12; 10-12	-
Anzahl der entnommenen TB-Stanzen (Median; Min-Max)	4; 3-6	4; 3-6	4; 4-6	-
Vorbiopsierte Patienten (n; %)	57; 19,5	27; 15,3	30; 25,9	0,032

Positiv vorbiopsierte Patienten (n; %)	21; 7,2	13; 7,4	8; 6,9	-
--	---------	---------	--------	---

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation, differenziert in drei Gruppen: Gesamtgruppe, Detektion eines csPCa (definiert nach den Risikogruppen der EAU), keine Detektion eines csPCa. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), Magnetresonanztomographie (MRT), Mikroultraschall (MUS), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB).

Die folgenden Vergleiche wurden zwischen der Patientengruppe csPCa (176) und der Patientengruppe ohne csPCa (116) angestellt.

Patienten mit einem csPCa zeigten im Vergleich ein höheres Alter (Median 68 vs. 66 Jahre; $p = 0,015$). Der initiale PSA-Wert (Median 8,14 vs. 5,62 ng/mL; $p < 0,001$), wie auch die PSA-Dichte (Median 0,19 vs. 0,11 ng/mL/cc; $p < 0,001$) zeigten sich bei Patienten mit csPCa erhöht. In der csPCa-Gruppe wiesen die Patienten sowohl in der MRT-Messung (Median 39 vs. 51 mL; $p < 0,001$), als auch im MUS (Median 30 vs. 37,5 mL; $p = 0,007$) ein niedrigeres Prostatavolumen auf.

Auffällige DRU-Befunde lagen signifikant ($p < 0,001$) häufiger bei Patienten mit csPCa vor. Die Verteilung der PI-RADS und PRIMUS-Scores zwischen den beiden Gruppen zeigte einen signifikanten ($p < 0,001$ jeweils) Unterschied. Sowohl die MRT, als auch der MUS, stellten übereinstimmend bei 181/292 Patienten (62%) die gleiche/en Läsion/en fest. Damit lag bei keinem dieser 181 Patienten eine Läsion vor, welche nur durch eine dieser beiden Untersuchungsmodalitäten alleine detektiert wurde. Das durchschnittliche Läsionsvolumen zeigte sich bei Patienten mit csPCa höher (Median 0,70 vs. 0,43 mL; $p < 0,001$). 57/292 Patienten (19,5%) waren insgesamt vorbiopsiert, wobei 21/292 (7,2%) dieser Patienten ein PCa in der Vorbiopsie aufwiesen.

3.3 Ergebnisse der Biopsie

Vergleich MRT und MUS-Targets	Gesamtzahl	PCa positiv	csPCa positiv
Nur in MRT sichtbares Target (n; %)	75; 25,7	32; 42,7	28; 37,3
MRT und MUS sichtbares Target (n; %)	222; 76	134; 60,4	118; 53,1
Nur im MUS sichtbares Target (n; %)	59; 20,2	17; 28,8	16; 27,1

Tabelle 2: Vergleich Target-Detektion in MRT und MUS. Der Prozentsatz der Gesamtzahl bezieht sich auf alle (292) untersuchten Patienten, die Prozente der PCa und csPCa Spalten beziehen sich auf alle, in dieser Kategorie vorliegenden Patienten. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Magnetresonanztomographie (MRT), Mikroultraschall (MUS)

Bei Aufteilung der Patienten nach Sichtbarkeit der Läsionen in den beiden Untersuchungsmodalitäten MRT und MUS, erfolgte eine Zuteilung des Patienten bei unterschiedlicher Sichtbarkeit verschiedener Läsionen in die jeweils zutreffenden Kategorien gemäß Tabelle 2. Dies führte, durch Patienten mit mehreren, unterschiedlich sichtbaren Läsionen, zu Mehrfachnennungen.

Targets der Biopsie (Tabelle 2) waren bei 75/292 Patienten (25,7%) nur in der MRT sichtbar, wobei 28/75 dieser Patienten (37,3%) in der Biopsie ein csPCa zeigten. Bei 222/292 (76%) Patienten wurden Targets sowohl durch die MRT als auch durch den MUS identifiziert. 118/222 (53,1%) dieser Patienten zeigten ein csPCa. Von 59/292 (20,2%) Patienten waren Targets nur im MUS sichtbar. Die Biopsie detektierte in 16/59 (27,1%) dieser Patienten ein csPCa.

Die Kombination aus TB und SB entdeckte ein PCa in 200/292 Patienten (68,5%) (TB + SB vs. TB vs. SB; $p < 0,001$ jeweils). Gesondert betrachtet entdeckte die TB ein PCa bei 165/292 Patienten (56,5%) und die SB bei 185/292 (63,4%) (TB vs. SB; $p < 0,001$) (Tabelle 3). Klinisch signifikante Karzinome wurden in der Kombination TB + SB bei 176/292 (60,3%) Patienten detektiert (TB + SB vs. TB vs. SB; $p < 0,001$ jeweils). Ein csPCa wurde durch die TB bei 145/292 (49,7%) und durch die SB bei 157/292 (53,8%) Patienten festgestellt (TB vs. SB; $p < 0,001$). 19 der 176 (10,8 %) klinisch signifikanten PCa wurden allein durch die TB und 31/176 (17,6 %) allein durch die SB gefunden. Die Kombination aus TB und SB detektierte mehr ISUP 1 (28 vs. 26), 2 (76 vs. 65), 3 (40 vs. 36), 4 (33 vs. 23) und 5 (23 vs. 15), als die TB allein.

Ergebnisse der Biopsie	TB	SB	p (TB vs. SB)	TB+SB	p (TB vs. TB+SB/ SB vs. TB+SB)
PCa (n; %)	165; 56,5	185; 63,4	<0,001	200; 68,5	<0,001/<0,001
csPCa	145; 49,7	157; 53,8	<0,001	176; 60,3	<0,001/<0,001
csPCa nur durch eine Technik (n; %)	19; 10,8	31; 17,6	-	0; 0	-
Höchster Gleason-Score (n; %)			<0,001		-
6	26; 8,9	34; 11,6		28; 9,6	
7	101; 34,6	100; 34,2		116; 39,7	
8	23; 7,9	30; 10,3		33; 11,3	
9	12; 4,1	19; 6,5		19; 6,5	
10	3; 1,0	2; 0,7		4; 1,4	
Höchster ISUP-Grade (n; %)			<0,001		-
1	26; 8,9	34; 11,6		28; 9,6	
2	65; 22,3	67; 22,9		76; 26,0	
3	36; 12,3	34; 11,6		40; 13,7	
4	23; 7,9	29; 9,9		33; 11,3	
5	15; 5,1	21; 7,2		23; 7,9	

Tabelle 3: Ergebnisse der Prostatabiopsien für Target-Biopsie (TB) und systematische Biopsie (SB) allein und in Kombination. Prostatakarzinom (PCa), klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), International Society of Urological Pathology (ISUP).

3.4 Signifikanz der Parameter auf das Vorliegen eines csPCa

Regression der SB für csPCa positiv	univariat		
Parameter	Signifikanz	OR	KI-95%
Alter [Jahre]	<0,001	1,051	1,021-1,081
Läsionsvolumen [mL]	0,020	1,422	1,057-1,915
positive DRU	<0,001	6,321	3,280-12,180
PSA-Dichte [ng/mL/cc]	<0,001	279,293	25,670-3038,765
PI-RADS intern (Verglichen zu PI-RADS 3)	<0,001		
4 vs. 3	0,001	3,269	1,613-6,628
5 vs. 3	<0,001	9,590	3,886-23,664
PRIMUS (Vergleich mit PRIMUS 3)	0,008		
4 vs. 3	0,071	1,858	0,949-3,639
5 vs. 3	0,002	3,309	1,547-7,076

Tabelle 4: Ergebnisse der univariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der systematischen Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI).

In der univariaten logistischen Regression zeigten sich das Alter, das Läsionsvolumen und die PSA-Dichte als signifikanter ($p < 0,001$; 0,02; $< 0,001$ jeweils) Einfluss auf das Vorliegen eines csPCa in der SB (Tabelle 4). Die Odds-Ratio lag bei 1,051 für das Alter, bei 1,422 für das durchschnittliche Läsionsvolumen und bei 279,293 für die PSA-Dichte. Im Fall des Läsionsvolumens und der PSA-Dichte bezog sich die Odds-Ratio auf einen Anstieg von 1 mL und 1 ng/mL/cc jeweils. Bei Anstieg der PSA-Dichte um 0,01 ng/mL/cc lag die Odds-Ratio bei 1,058 und bei Anstieg des Läsionsvolumens um 0,1 mL bei 1,036. Das Vorliegen einer positiven DRU (definiert als cT2a, b oder c) zeigte ebenso einen signifikanten ($p < 0,001$) Einfluss mit einer Odds-Ratio von 6,321. Sowohl der PI-RADS (4 vs. 3 OR: 3,269; 5 vs. 3 OR: 9,59), als auch der PRIMUS Score (4 vs. 3 OR: 1,858, 5 vs. 3 OR: 3,309) waren gesamt signifikant ($p < 0,001$; 0,008 jeweils). Demgegenüber erwies sich ein Anstieg von PRIMUS 3 zu PRIMUS 4 als nicht signifikant ($p = 0,071$).

Regression der TB für csPCa positiv	univariat		
Parameter	Signifikanz	OR	KI-95%
Alter	0,101	1,023	0,996-1,051
Läsionsvolumen [mL]	0,003	1,647	1,191-2,279
DRU positiv	<0,001	7,021	3,693-13,348
PSA-Dichte [ng/mL/cc]	<0,001	391,741	36,137-4246,595
PI-RADS intern (Verglichen zu PI-RADS 3)	<0,001		
4 vs. 3	<0,001	3,657	1,710-7,821
5 vs. 3	<0,001	19,322	7,121-52,432
PRIMUS (Vergleich zu PRIMUS 3)	0,001		
4 vs. 3	0,008	2,573	1,275-5,193
5 vs. 3	<0,001	4,312	1,982-9,383

Tabelle 5: Ergebnisse der univariate Regression für die Detektion eines csPCa in der Target-Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), Target-Biopsie (TB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI)

Einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen eines csPCa in der TB (Tabelle 5) zeigte die univariate Regression für das Läsionsvolumen und die PSA-Dichte ($p=0,003$; $<0,001$ jeweils). Das Alter zeigte sich als nicht signifikant mit $p=0,101$. Die Odds-Ratio lag für das Läsionsvolumen und die PSA-Dichte bei 1,647 und 391,741 jeweils. Bei Anstieg der PSA-Dichte um 0,01 ng/mL/cc lag die Odds-Ratio bei 1,062 und bei Anstieg des Läsionsvolumens um 0,1 mL bei 1,051. Das Vorliegen einer positiven DRU zeigte ebenso einen signifikanten ($p<0,001$) Einfluss mit einer Odds-Ratio bei positiver DRU von 7,021. Sowohl der PI-RADS (3 zu 4 OR: 3,657; 3 zu 5 OR: 19,322), als auch der PRIMUS Score (3 zu 4 OR: 2,573, 3 zu 5 OR: 4,312) erwiesen sich insgesamt als signifikant ($p<0,001$; 0,001 jeweils).

In die multivariate Regression (Tabellen 6 und 7) wurden aufgrund ihrer Signifikanz in der univariaten Analyse die Parameter Läsionsvolumen, positive DRU und PSA-Dichte aufgenommen. Das Patientenalter wurde wegen fehlender Signifikanz für die TB (Tabelle 5) ausgeschlossen.

PI-RADS und PRIMUS wurden in die multivariate Regression nicht aufgenommen, da in der klinischen Praxis die Patienten nach diesen Parametern bereits zu Beginn aufgeteilt werden. Ebenso fließt das Läsionsvolumen in die PI-RADS/PRIMUS Beurteilung ein, weshalb diese Korrelation zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt hätte. Entsprechend Mischinger et al. (206) ist die Wahrscheinlichkeit ein csPCa ohne SB zu verpassen, in der Gruppe der negativ vorbiopsierten Patienten signifikant höher. Da in der vorliegenden Auswertung größtenteils (80,5%) Biopsie naive Patienten vorliegen, wurde abgeleitet aus dem Zusammenhang von Mischinger et al. in dieser Studie die Gruppe der vorbiopsierten Patienten von der multivariaten Regression ausgenommen.

Regression der SB für csPCa positiv	multivariat		
Parameter	Signifikanz	OR	KI-95%
Läsionsvolumen [mL] Ab einem Volumen $\geq 0,61$ mL	0,006	2,677	1,318-5,436
DRU positiv	<0,001	9,558	3,617-25,254
PSA-Dichte [ng/mL/cc]	0,002	213,652	6,850-6663,455

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der systematischen Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), systematische Biopsie (SB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI)

In der multivariaten Regression (Tabelle 6) zeigten sich sowohl ein durchschnittliches Läsionsvolumen $\geq 0,61$ mL, als auch eine positive DRU und die PSA-Dichte als signifikante ($p=0,006$; $<0,001$ und $0,002$ jeweils) Einflüsse auf das Vorliegen eines csPCa in der SB. Der Grenzwert für das Läsionsvolumen mit $\geq 0,61$ mL wurde durch iterative Erhöhung des Parameters um $0,01$ mL und folgende Kalkulation des Signifikanzniveaus errechnet. Für das durchschnittliche Läsionsvolumen $\geq 0,61$ lag die Odds Ratio bei 2,677, im Fall einer positiven DRU bei 9,558, und für die PSA-Dichte bei 213,652.

Regression der TB für csPCa positiv	multivariat		
Parameter	Signifikanz	OR	KI-95%
Läsionsvolumen [mL] Ab einem Volumen $\geq 0,36$ mL	0,020	2,534	1,161-5,531
DRU positiv	<0,001	10,163	4,009-25,765
PSA-Dichte [ng/mL/cc]	0,004	87,507	4,152-1844,393

Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Regression für die Detektion eines csPCa in der Target-Biopsie. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Target-Biopsie (TB), Odds Ratio (OR), Konfidenzintervall (KI)

Einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen eines csPCa in der TB zeigte ein durchschnittliches Läsionsvolumens $\geq 0,36$ mL, eine positive DRU und die PSA-Dichte ($p=0,020$; $<0,001$; $0,004$ jeweils) in der multivariaten Regression (Tabelle 7).

Der Grenzwert für das Läsionsvolumen wurde analog zu Tabelle 6 durch schrittweise Erhöhung des Parameters errechnet. Die Odds-Ratio lag für das Läsionsvolumen bei 2,534, für eine positive DRU bei 10,163 und für die PSA-Dichte bei 87,507.

3.5 Vergleich der Performance von TB vs. TB + SB in der Erfassung des csPCa.

Vergleich TB+SB vs. TB	TB+SB csPCa		TB csPCa		Nur durch SB gefunden	Signifikanz (McNemar)
Parameter Bildgebung	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.		
Alle Gruppen	176	116	145	147	31	<0,001
PI-RADS 2	0	4	0	4	0	-
PI-RADS 3	16	31	10	37	6	0,031
PI-RADS 4	106	65	85	86	21	<0,001
PI-RADS 5	49	7	47	9	2	0,500
PRIMUS 2	3	8	3	8	0	1

PRIMUS 3	21	27	15	33	6	0,031
PRIMUS 4	83	45	69	59	14	<0,001
PRIMUS 5	55	19	49	25	6	0,031

Tabelle 8: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Gliederung nach radiologischer Einteilung. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB)

Im Vergleich der Detektion des csPCa durch die kombinierte Biopsie (TB + SB) zur TB (Tabelle 8) zeigte sich in der Gesamtgruppe zwischen TB + SB vs. TB eine signifikant höhere ($p < 0,001$) Detektionsrate der kombinierten Biopsie im Vergleich zur alleinigen TB, mit 31 nur durch die SB entdeckten Karzinomen. Aufgeschlüsselt nach dem PI-RADS Score zeigte sich die Kombination von TB + SB im Vergleich zur alleinigen TB für PI-RADS 3 ($p = 0,031$) und PI-RADS 4 ($p < 0,001$) signifikant. Für PI-RADS 5 zeigte sich die Kombination im Vergleich zur alleinigen TB als statistisch nicht signifikant ($p = 0,5$). Bei PI-RADS 2 lagen keine klinisch signifikanten Karzinome vor.

16 Patienten zeigten bei einem PI-RADS 3 Score in der Biopsie ein csPCa, wobei sechs dieser Karzinome nur durch die SB detektiert wurden. Bei den Patienten mit einem PI-RADS 4-Score stellte die kombinierte Biopsie 106 Karzinome fest, 21 davon wurden nur durch die SB entdeckt. 49 csPCa zeigte die kombinierte Biopsie bei PI-RADS 5 an, wobei zwei dieser Karzinome nur durch die SB detektiert wurden.

Aufgeteilt nach dem PRIMUS Score (Tabelle 8), zeigte sich TB + SB vs. TB bei PRIMUS 3, 4 und 5 signifikant ($p = 0,031$; $< 0,001$; $0,031$ jeweils). Bei PRIMUS 2 zeigte sich die Kombination als statistisch nicht signifikant ($p = 1$). Die drei detektierten Karzinome wurden bei PRIMUS 2 sowohl durch die kombinierte Biopsie als auch durch die TB alleine entdeckt. Bei Patienten mit einem PRIMUS 3 Score zeigte die kombinierte Biopsie in 21 Fällen ein csPCa an, mit sechs nur in der SB festgestellten Karzinomen. Für PRIMUS 4 eruierte die Kombination aus TB + SB bei 83 Patienten ein Karzinom, 14 davon wurden nur durch die SB detektiert. Bei PRIMUS 5 zeigten 55 Patienten in der TB+SB-Biopsie ein csPCa, mit sechs Karzinomen, welche nur in der SB nachgewiesen wurden.

Vergleich TB+SB vs. TB	TB+SB csPCa		TB csPCa		Nur durch SB gefunden	Signifikanz (McNemar)
Parameter der Regression	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.		
DRU positiv	65	11	62	14	3	0,250
Läsionsvolumen ≥1,36 mL	32	6	28	10	4	0,125
PSA-Dichte ≥0,35 ng/mL/cc	34	3	29	8	5	0,063

Tabelle 9: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Grenzwerte der Regressionsparameter. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostata-spezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB)

Unter Einbeziehung der Parameter aus der multivariaten Regression in den Detektionsvergleich (Tabelle 9) zeigte sich die Kombination TB + SB vs. TB als nicht signifikant ($p=0,250$) bei Vorliegen einer positiven DRU. 62 der 65 Karzinome bei positiver DRU wurden durch die TB detektiert, drei Karzinome wurden nur durch die SB angezeigt. Ab einem Läsionsvolumen $\geq 1,36$ mL zeigte sich im Vergleich die Kombination TB + SB vs. TB als nicht signifikant ($p=0,125$). In der kombinierten Biopsie wurden 32 Karzinome detektiert, 28 davon wurden durch die alleinige TB festgestellt, vier nur durch die SB. TB + SB vs. TB zeigte sich ab einer PSA-Dichte $\geq 0,35$ ng/mL/cc als statistisch nicht signifikant ($p=0,063$). Es lagen 34 klinisch signifikante Karzinome vor, davon detektierte die TB 29. Fünf der Karzinome wurden nur durch die SB detektiert.

Vergleich TB+SB vs. TB	TB+SB csPCa		TB csPCa		Nur durch SB gefunden	Signifikanz (McNemar)
Parameter Kombinationen	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.		
PI-RADS ≥ 4 und PSA-Dichte $\geq 0,26$ ng/mL/cc	48	5	43	10	5	0,063
PRIMUS ≥ 4 und PSA-Dichte $\geq 0,23$ ng/mL/cc	48	8	43	13	5	0,063
PI-RADS ≥ 4 und Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL	48	11	43	16	5	0,063
PRIMUS ≥ 4 und Läsionsvo- lumen $\geq 0,9$ mL	44	9	39	14	5	0,063
PI-RADS ≥ 3 und DRU pos.	64	8	61	11	3	0,250
PRIMUS ≥ 3 und DRU pos.	64	11	61	14	3	0,250
PI-RADS ≥ 3 und DRU pos. und Läsionsvo- lumen $\geq 0,3$	41	6	40	7	1	1
PRIMUS ≥ 3 und DRU pos. und Läsionsvo- lumen $\geq 0,4$	35	5	34	6	1	1

PI-RADS ≥ 3 und DRU pos und PSA-Dichte $\geq 0,19$ ng/mL/cc	39	0	38	1	1	-
PRIMUS ≥ 3 und DRU posi- tiv und PSA- Dichte $\geq 0,18$ ng/mL/cc	40	0	39	1	1	-

Tabelle 10: Vergleich der Target-Biopsie gegen die Kombination aus Target und systematischer Biopsie in der Detektion des csPCa. Grenzwerte bei Kombination der Parameter. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom (csPCa), Prostataspezifisches Antigen (PSA), digital-rektale Untersuchung (DRU), Prostate imaging – reporting and data System (PI-RADS), Prostate risk identification using micro-ultrasound (PRIMUS), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB)

Bei Kombination der radiologischen Klassen und Regressionsparameter (Tabelle 10) zeigte sich für die Patienten mit PI-RADS ≥ 4 und einer PSA-Dichte $\geq 0,26$ ng/mL/cc oder einem durchschnittlichem Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL, die Kombination TB + SB vs. alleinige TB als statistisch nicht signifikant ($p=0,063$ jeweils). In beiden Kombinationen wurden fünf Karzinome nur durch die SB angezeigt. Bei Patienten mit PRIMUS ≥ 4 und einer PSA-Dichte $\geq 0,23$ ng/mL/cc oder einem durchschnittlichen Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL stellte sich die kombinierte Biopsie ebenso als statistisch nicht signifikant ($p=0,063$ jeweils) im Vergleich zur alleinigen TB dar. Sowohl bei Kombination des PRIMUS-Scores mit dem Läsionsvolumen, als auch bei Kombination mit der PSA-Dichte wurden fünf Karzinome nur durch die SB festgestellt. Bei Patienten mit der Kombination einer positiven DRU, PI-RADS ≥ 3 oder PRIMUS ≥ 3 zeigte die kombinierte Biopsie in beiden Fällen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,250$ jeweils) im Vergleich zur alleinigen TB. Es wurden jeweils drei Karzinome nur durch die SB detektiert. Bei Vorliegen von PI-RADS ≥ 3 , einer positiven DRU und einem durchschnittlichen Läsionsvolumen $\geq 0,3$ mL zeigte sich TB + SB vs. TB statistisch nicht signifikant ($p=1$), mit einem Karzinom nur in der SB sichtbar.

In der Konstellation PI-RADS ≥ 3 mit positiver DRU und einer PSA-Dichte $\geq 0,19$ ng/mL/cc lagen keine negativen Befunde vor, weswegen der McNemar-Test nicht berechnet werden konnte. Es wurde ein Karzinom nur durch die SB detektiert.

Für Patienten mit PRIMUS ≥ 3 , einer positiven DRU und einem Läsionsvolumen $\geq 0,4$ mL oder einer PSA-Dichte $\geq 0,18$ ng/mL/cc detektierte in beiden Fällen die SB allein jeweils ein csPCa. Für die Kombination mit dem Läsionsvolumen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Biopsietechniken vor ($p=1$), bei Kombination mit der PSA-Dichte konnte aufgrund fehlender negativer Befunde der McNemar-Test nicht berechnet werden.

3.6 Therapiewahl

Therapiewahl	Anzahl [n; %]
AS	8; 5
RPE	78; 48,8
ISUP der RPE = ISUP TB + SB	43; 62,3
ISUP der RPE = ISUP TB	34; 49,3
RTX	71; 44,4
ADT + NHA	3; 1,8

Tabelle 11: Häufigkeit der verschiedenen Therapiestrategien und histologische Übereinstimmung des OP-Präparats mit der Biopsie. Active surveillance (AS), radikale Prostatektomie (RPE), International Society of Urological Pathology (ISUP), systematische Biopsie (SB), Target-Biopsie (TB), Radiotherapie (RTX), Androgendeprivationstherapie (ADT), new hormonal agent (NHA).

Die Therapiewahl (Tabelle 11) konnte bei 41 Patienten mit PCa nicht erhoben werden. Acht Patienten wählten Active Surveillance (5%), 78 Patienten eine radikale Prostatektomie (48,8%). Bei 69 Patienten konnten die Ergebnisse der RPE erhoben werden. Der ISUP der entfernten Prostata stimmte mit dem ISUP der kombinierten Biopsie in 62,3% der Fälle überein. In 49,3% stimmte der ISUP der alleinigen TB mit dem ISUP der entfernten Prostata überein. 71 der Patienten wählten eine Bestrahlungstherapie (44,4%) und drei Patienten eine Androgendeprivationstherapie (ADT) + new hormonal agents (NHA)-Therapie (1,8%).

3.7 Komplikationen

Komplikationen	Anzahl [n, %]
Gesamt	8; 2,7
Makrohämaturie/Hämatospermie	4; 1,4
Infekt des Urogenitaltrakts (Harnwegsinfekt, Prostatitis etc.)	5; 1,7
Urikult positiv	2; 0,7
Fieber bei Infekt	2; 0,7

Tabelle 12: Komplikationsrate nach der Biopsie.

Bei insgesamt acht Patienten (2,7%) traten Komplikationen nach der Biopsie auf (Tabelle 12). Vier Patienten zeigten eine Hämaturie (1,4%) und fünf Patienten einen Infekt des Urogenitaltrakts (1,7%). Dieser Infekt ging bei zwei Patienten (0,7%) mit Fieber einher. Bei einem Patienten trat sowohl eine Makrohämaturie, als auch ein Infekt auf. Zwei Patienten (0,7%) zeigten einen positiven Urikult.

4. Diskussion

Das PCa ist das häufigste Karzinom des Mannes und allgemein eines der häufigsten Karzine in der Bevölkerung. Seine Diagnostik und Therapie nimmt somit einen besonderen Stellenwert in der Urologie ein. Aufgrund kontinuierlicher Weiterentwicklung der diagnostischen Methoden werden die dafür erforderlichen Algorithmen beständig verbessert. Einen weiteren Meilenstein in diesem Prozess stellt der MUS dar, dessen Möglichkeiten für die Diagnostik in der hier vorliegenden Arbeit untersucht werden.

4.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Die in Kapitel 1.5 gestellte Forschungsfrage *„Gibt es einzelne, oder eine Kombination von Parametern, welche bei Kombination des Mikroultraschalls mit der mpMRT darauf hinweisen, dass die Addition der systematischen Biopsie zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung in der Detektionsrate des csPCa führt?“* konnte mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie bestätigt werden. Es zeigten sich in der statistischen Analyse fünf Parameter (PI-RADS, PRIMUS, positive DRU, Läsionsvolumen, PSA-Dichte) einzeln und in Kombination, bei welchen eine Addition der SB zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung der Detektion des csPCa führte. Bei oben genannten Parametern ergaben sich folgende Grenzwerte: ein PI-RADS 5-Score (Tabelle 8), eine positive digital-rektale Untersuchung, ein Läsionsvolumen $\geq 1,36$ mL und eine PSA-Dichte $\geq 0,35$ ng/mL/cc (Tabelle 9). Bei Kombination des PI-RADS, bzw. PRIMUS-Scores mit der PSA-Dichte und dem Läsionsvolumen ergaben sich die Grenzen bei PI-RADS ≥ 4 , mit einer PSA-Dichte $\geq 0,26$ ng/mL/cc oder einem Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL und PRIMUS ≥ 4 mit einer PSA-D $\geq 0,23$ ng/mL/cc oder einem Läsionsvolumen $\geq 0,9$ mL (Tabelle 10).

4.2 Vergleichende Erläuterungen

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten finden Stütze in einer Studie von Mischinger et al. aus 2022. Bei dieser Studie handelte es sich um eine gut vergleichbare Kohorte von Männern mit PCa-Verdacht, die von 2018 bis 2020 an der Universitätsklinik für Urologie in Graz mittels Fusionsbiopsie transrektal biopsiert wurden. So zeigten sich die hier vorgelegten Grundcharakteristika der Patienten (Tabelle 1) mit den Ergebnissen von Mischinger et al. vergleichbar. Hervorzuheben ist eine verbesserte Detektionsrate für PCa (68,5% vs. 63%) und csPCa (60,3% vs. 55%) in der hier vorgelegten Studie.

Der Biopsieprozess erfolgte hier in kognitiver MRT/MUS-gezielter transperinealer Fusionsstechnik, im Vergleich zu Mischinger et al., wo die Biopsie transrektal und mittels UroNav-Technik durchgeführt wurde (206).

Die hier vorgelegte Arbeit zeigte einen vergleichbaren PSA Wert (6,77 ng/mL) und PCa-Detektionsrate (68,5%) wie eine große (n=1060) retrospektive Publikation von Rastinehad et al. mit einem PSA von 7,3 ng/mL und einer Detektionsrate von 64,7 % (207). Im Vergleich der Performance der TB und SB wurde in der hier vorliegenden Arbeit bei 31 Patienten (17,6 %) das csPCa durch die TB verfehlt und bei 19 Patienten (10,8 %) durch die SB (Tabelle 3). In anderen Studien verfehlte die SB 10 % bis 21 % der csPCa und die TB 9 % bis 14 % der csPCa (192,206,208,209). Der Anteil an csPCa, welche durch die TB verfehlt wurden, lag damit in der hier vorliegenden Arbeit über den Werten von Vergleichsstudien. Die höhere Rate an verfehlten csPCa in der TB könnte, unter anderem, auf eine Lernkurve bei der Durchführung der Fusionsbiopsie mit dem neuen MUS zurückzuführen sein. Stütze findet die Annahme einer Lernkurve bei Hsieh et al., wo über einen Zeitraum von vier Jahren ein signifikanter Anstieg der allgemeinen Detektion des csPCa in der TB und eine höhere Detektionsrate in kleinen Läsionen, bei zunehmender Erfahrung der Untersucher*innen nachgewiesen wurde (210). Diese Lernkurve in der Fusionsbiopsie wird auch durch andere Studien belegt. Insbesondere die Genauigkeit der TB nahm mit zunehmender Erfahrung der untersuchenden Ärzt*innen zu (211,212). Bei weiteren Untersuchungen verflachte nach rund 50 biopsierten Patienten diese Lernkurve in ein Plateau (213,214). Weiters wurde die TB in der vorgelegten Studie als kognitive Fusionsbiopsie durchgeführt. Diese kognitiven Fusionsbiopsien wiesen in bisherigen Arbeiten - im Vergleich zu Biopsie unter Verwendung von Fusionssoftware - eine, besonders bei kleineren Läsionen, geringere Detektionsrate des PCa auf (215–217).

Der, durch die SB verfehlte Anteil an csPCa, erwies sich vergleichbar mit anderen Studien. In Bezug auf die Parameter, welche einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen eines csPCa in der TB haben, zeigten Leow et al. in der univariaten Regression für PI-RADS 4 und 5 eine OR von 4,96 bzw. 19,46 mit PI-RADS 3 als Referenz. Für das Läsionsvolumen des Targets lag die OR bei 1,33 (199).

Dies ist vergleichbar zu den in der vorliegenden Studie errechneten Werten mit einer OR von 3,657 bzw. 19,322 für PI-RADS 4 und 5 sowie einer OR von 1,647 für das Läsionsvolumen des Targets (Tabelle 5).

In der Untersuchung, welche Parameter für den Entfall der zusätzlichen SB notwendig wären, zeigten Lv et al. bei PI-RADS 4/5 und einer PSA-Dichte $>0,31$, oder PI-RADS ≥ 3 und PSA-Dichte $>0,45$ eine alleinige TB als ausreichend (min. 80 % der csPCa detektiert) (218). Diese Werte sind mit den errechneten Grenzwerten der vorliegenden Arbeit bei PI-RADS 4/5 und PSA-Dichte $\geq 0,26$ sowie alleiniger PSA-Dichte $\geq 0,35$ vergleichbar (Tabelle 9 und 10).

Mischinger et al. gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. Im Vergleich der kombinierten Biopsie zu alleiniger TB (TB+SB vs. TB), bei Biopsie naiven Patienten mit PI-RADS 5 und PSAD $> 0,15$ ng/mL/cc zeigte die Kombination keinen statistisch signifikanten Unterschied zur alleinigen TB ($p=0,2$) (219). Gestützt werden diese Ergebnisse durch eine Studie von Tafuri et al., in welcher ebenso bei PI-RADS 5 und einer PSAD $> 0,15$ ng/mL/cc nur eine geringfügige Verbesserung der Detektionsrate durch Addition der SB festgestellt wurde. Die Empfehlung lautete daraufhin in dieser Studie, die SB in diesem Patientenkollektiv auszusetzen (220).

Analog der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Fall einer PI-RADS 5 Läsion auch bei Gomez-Gomez et al. keine signifikante Verbesserung der Detektionsrate durch Addition der SB (221). Für die Grenze des Läsionsvolumens errechneten Zurl et al. ab einem Tumolvolumen von 1,34 mL ein Risiko von ≤ 5 % das csPCa mit der TB zu verfehlen (222). Im Vergleich dazu zeigte die Addition der SB in der vorliegenden Studie ab einem Läsionsvolumen von $\geq 1,36$ mL keine statistisch signifikante Verbesserung der Detektion des csPCa. Zu den oben angestellten Vergleichen sei das Fehlen einer einheitlichen Definition des csPCa angemerkt, weshalb - je nach Studie - die Einteilung geringfügig anders getroffen wurde. Bezüglich der Komplikationen zeigten sich die, in der vorliegenden Studie erhobenen Urogenitalinfektionen mit 1,7% vergleichbar zu anderen Studien, welche eine Infektionsrate bei transperinealer Prostatabiopsie von 1,3-2,7% erbrachten (223–225).

4.3 Folgerungen für die Praxis

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann schlüssig abgeleitet werden, dass Parameter - allein und in Kombination - bestehen, bei denen die Addition der SB nach einer TB zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung der Detektionsrate eines csPCa führt.

Bei Patienten, welche die oben beschriebenen Risikoparameter (vgl. 4.1) erfüllen, kann daher möglicherweise die SB entfallen. Neu definierte Grenzwerte für die SB und die dadurch einhergehende Reduktion der Stanzenzahl, könnten in der urologischen Praxis zu folgenden Auswirkungen führen:

Ein bedeutender Gesichtspunkt ist die Reduktion der Belastung für die Patienten. Der Biopsieprozess ist sowohl in physischer Hinsicht (vgl. Bilddokumentation in Kapitel 2), als auch psychologisch durch den entstehenden Stress für den Patienten belastend.

Mit einer Reduktion der Stanzenzahl würde diese Belastung des Patienten zweifelsfrei vermindert werden. Grundsätzlich steigt auch mit jeder zusätzlichen Stanze das Risiko einer Infektion oder einer anderen Komplikation. Jede Reduktion der Stanzenzahl verringert daher zwangsläufig das Komplikationsrisiko. Bestätigung fand diese Tatsache in einer Arbeit von Kasivisvanathan et al., in welcher eine geringere Anzahl an Komplikationen bei reiner MRT-Biopsie im Vergleich zur SB nachgewiesen wurde. Die geringere Anzahl an Komplikationen wurde bei Kasivisvanathan et al. auf die verringerte Anzahl an Stenzen zurückgeführt (58). Diese Reduktion des Komplikationsrisikos fand Bestätigung durch Arbeiten von Tops et al. und Wegelin et al., welche ebenfalls bei verringerten Stanzenzahlen (Reduktion um rund 10 Stenzen) eine Reduktion der Komplikationen feststellten. Die OR für Komplikationen lag bei 1,11 pro zusätzlicher Stanze (225,226).

Die durchschnittliche Biopsiedauer einer kombinierten TB und SB mit 16-18 Stenzen beträgt am LKH-Graz rund 20 Minuten. Diese Biopsiedauer könnte durch eine Reduktion der Stanzenzahl auf 4-6 Stenzen um rund 10 Minuten verkürzt werden.

Dementsprechend könnte die Anzahl an biopsierten Patienten gesteigert werden, wodurch in weiterer Folge die Wartezeiten verkürzt und mehr PCa-Verdachtsfälle abgeklärt werden könnten.

Die Nachkontrolle von Patienten mit unauffälligen Biopsieergebnissen erfolgt einmal jährlich bei niedergelassenen Urolog*innen mittels PSA-Testung und DRU.

Falls nun im Nachgang einer Biopsie weiterhin ein Verdacht auf Malignität bestehen sollte, kann der Patient zeitnahe (die mediane Wartezeit auf eine Biopsie beträgt - zum Zeitpunkt der Studie - drei Monate) einer erneuten Bildgebung und Biopsie unterzogen werden. Auf diese Resultate kann zeitgerecht eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Mit diesen flankierenden Maßnahmen kann, auch bei Reduktion der Anzahl der Stenzen, eine hohe Patientensicherheit gewährleistet werden.

4.4 Limitationen und Reflexion der Methoden

Die hier vorgelegte Studie unterliegt Limitationen. Primär handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Arbeit an einem tertiären Zentrum, weshalb die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf alle anderen Patientenkohorten übertragbar sind. Die Studie wurde patienten- und nicht läsionszentriert angelegt. Bei Vorliegen mehrerer Läsionen wurde für die Darstellung der Volumina je Patient deren arithmetische Mittel herangezogen. In den Fällen radiologischer Beurteilungen, wie dem PI-RADS oder PRIMUS-Score, wurde die jeweils höchste Graduierung in der statistischen Verarbeitung berücksichtigt.

Bei Patientenparametern, welche sich aus mehreren Läsionen zusammensetzen, sollte folglich von einer potenziellen Unschärfe ausgegangen werden, was bei einer Interpretation dieser Werte bedacht werden sollte. Da die untersuchenden Urolog*innen gegenüber den Ergebnissen der MRT-Untersuchung nicht verblindet wurden, kann ein Bias in der PRIMUS Beurteilung nicht ausgeschlossen werden. Dieser konnte damit in der statistischen Verarbeitung nicht berücksichtigt werden. Der geringe Anteil an PI-RADS 2 Patienten ist darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einem niedrigen Score häufig nicht biopsiert werden, bzw. nur bei begründetem klinischem Verdacht, wie einem erhöhten PSA-Wert/PSAD oder suspekter DRU. Auch werden manche extramuralen PI-RADS Befunde nach einer intramuralen Zweitbeurteilung herabgestuft.

Zur Absicherung und Weiterführung der, durch die vorliegende Studie erbrachten Ergebnisse, wird die Durchführung von multizentrischen, randomisierten, prospektiven Studien mit entsprechend größerer Fallzahl vorgeschlagen.

Literaturverzeichnis

1. Hackl M, Ihle P. KREBSERKRANKUNGEN IN ÖSTERREICH 2022 [Internet]. 2022 [zitiert 16. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, u. a. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* Mai 2021;71(3):209–49.
3. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* Februar 2008;15(1):3866–71.
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 31. Januar 2013;2013(1):CD004720.
5. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, u. a. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* Februar 2021;79(2):243–62.
6. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 1. Oktober 2015;137(7):1749–57.
7. Bleyer A, Spreafico F, Barr R. Prostate cancer in young men: An emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer.* 1. Januar 2020;126(1):46–57.
8. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, u. a. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology.* Juli 2011;78(1):110–5.
9. DeSantis CE, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA Cancer J Clin.* Mai 2019;69(3):211–33.
10. Mahal BA, Gerke T, Awasthi S, Soule HR, Simons JW, Miyahira A, u. a. Prostate Cancer Racial Disparities: A Systematic Review by the Prostate Cancer Foundation Panel. *Eur Urol Oncol.* Februar 2022;5(1):18–29.
11. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, u. a. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 7. März 2001;93(5):388–95.
12. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *The Prostate.* 15. Juni 2011;71(9):985–97.
13. Halabi S, Dutta S, Tangen CM, Rosenthal M, Petrylak DP, Thompson IM, u. a. Overall Survival of Black and White Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate

- Cancer Treated With Docetaxel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Februar 2019;37(5):403–10.
14. Merrill RM, Lyon JL. Explaining the difference in prostate cancer mortality rates between white and black men in the United States. *Urology*. Mai 2000;55(5):730–5.
 15. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology*. 1. November 2000;56(5):803–6.
 16. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 15. April 2003;97(8):1894–903.
 17. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. Oktober 2016;108(10):djw110.
 18. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, u. a. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. April 2016;117(4):576–83.
 19. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. April 2012;30(2):143–8.
 20. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, Smith KR, Cooney KA. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Juni 2020;38(16):1807–13.
 21. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, u. a. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. Dezember 2018;24(23):5910–7.
 22. Aschelter AM, Giacinti S, Caporello P, Marchetti P. Genomic and epigenomic alterations in prostate cancer. *Front Endocrinol*. 2012;3:128.
 23. Liu W, Chang BL, Cramer S, Koty PP, Li T, Sun J, u. a. Deletion of a small consensus region at 6q15, including the MAP3K7 gene, is significantly associated with high-grade prostate cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1. September 2007;13(17):5028–33.
 24. Rubin MA, Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Januar 2018;31(S1):S1–11.
 25. Darst BF, Dadaev T, Saunders E, Sheng X, Wan P, Pooler L, u. a. Germline Sequencing DNA Repair Genes in 5545 Men With Aggressive and Nonaggressive Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 4. Mai 2021;113(5):616–25.

26. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O’Leary E, u. a. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 1. April 2019;5(4):523–8.
27. Momozawa Y, Iwasaki Y, Hirata M, Liu X, Kamatani Y, Takahashi A, u. a. Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. *J Natl Cancer Inst.* 1. April 2020;112(4):369–76.
28. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, u. a. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 4. August 2016;375(5):443–53.
29. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O’Leary E, Garcia J, Knudsen KE, u. a. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *The Prostate.* März 2019;79(4):333–9.
30. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 18. September 2002;94(18):1358–65.
31. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, u. a. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Mai 2022;40(14):1529–41.
32. Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* April 2022;126(7):1067–81.
33. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1. Februar 2009;15(3):1112–20.
34. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, u. a. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer.* 8. Mai 2012;106(10):1697–701.
35. Taylor RA, Fraser M, Livingstone J, Espiritu SMG, Thorne H, Huang V, u. a. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun.* 9. Januar 2017;8:13671.
36. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, Sliwinski A, Thorne H, Hunter S, u. a. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol.* März 2015;67(3):496–503.
37. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, u. a. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* August 2015;68(2):186–93.
38. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, u. a. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Mai 2013;31(14):1748–57.

39. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012;4:1–11.
40. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, Klatte T, Langenhuijsen JF, Brausi M, u. a. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus.* September 2019;5(5):756–87.
41. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* Dezember 2014;66(6):1054–64.
42. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 15. November 2016;16(1):845.
43. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control CCC.* September 2016;27(9):1049–58.
44. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, u. a. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 8. Juni 2011;103(11):876–84.
45. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 11. Januar 2021;11(2):e038902.
46. Rowles JL, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* September 2018;21(3):319–36.
47. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, u. a. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* Februar 2014;106(2):djt430.
48. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, u. a. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol.* November 2018;74(5):585–94.
49. Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, Scalia G, Morgia G, La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* Juni 2020;23(2):132–8.
50. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech.* 1. Dezember 2000;51(5):423–9.
51. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, u. a. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* August 2024;86(2):148–63.

52. Barakzai MA. Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 26. März 2019;20(3):661–6.
53. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. Januar 1974;111(1):58–64.
54. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, u. a. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. Februar 2016;40(2):244–52.
55. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, u. a. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. März 2016;69(3):428–35.
56. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*. September 2012;36(9):1346–52.
57. Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, Choy B, Zagaja GP, Shalhav AL, u. a. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol*. September 2017;72(3):455–60.
58. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, u. a. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 10. Mai 2018;378(19):1767–77.
59. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, u. a. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 15. März 2016;122(6):884–92.
60. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, u. a. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Januar 1999;17(1):168–72.
61. D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, u. a. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 16. September 1998;280(11):969–74.
62. Hsiao CP, Loescher LJ, Moore IMK. Symptoms and symptom distress in localized prostate cancer. *Cancer Nurs*. 2007;30(6):E19–32.
63. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. Oktober 2006;56(531):756–62.
64. Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, u. a. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-

- detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int.* November 2008;102(10):1400–6.
65. Merriell SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* September 2018;35(9):1285–94.
 66. Sarma EA, Silver MI, Kobrin SC, Marcus PM, Ferrer RA. Cancer screening: health impact, prevalence, correlates, and interventions. *Psychol Health.* September 2019;34(9):1036–72.
 67. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology.* November 2003;62(5 Suppl 1):27–33.
 68. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15. Januar 2003;21(2):383–91.
 69. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer.* 1. Januar 1997;79(1):104–9.
 70. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 8. Oktober 1987;317(15):909–16.
 71. Catalona WJ. History of the discovery and clinical translation of prostate-specific antigen. *Asian J Urol.* Oktober 2014;1(1):12–4.
 72. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* September 1979;17(2):159–63.
 73. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* Juli 1980;40(7):2428–32.
 74. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, u. a. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* Dezember 1980;40(12):4658–62.
 75. Oberpenning F, Hetzel S, Weining C, Brandt B, De Angelis G, Heinecke A, u. a. Semi-quantitative immunochromatographic test for prostate specific antigen in whole blood: tossing the coin to predict prostate cancer? *Eur Urol.* Mai 2003;43(5):478–84.
 76. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, u. a. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 27. Mai 2004;350(22):2239–46.
 77. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, u. a. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 6. Juli 2005;294(1):66–70.

78. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Catto JW, Dedman D, Donovan JL, u. a. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol.* April 2008;53(4):777–84.
79. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst.* Dezember 2016;108(12):djw165.
80. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* Januar 2006;52(1):59–64.
81. Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter FM, Spencer A, u. a. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med.* 7. Februar 2022;20(1):54.
82. Habib FK, Ross M, Tate R, Chisholm GD. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* Februar 1997;46(2):137–44.
83. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal.* 1990;4(2):135–7.
84. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, u. a. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* März 1992;147(3 Pt 2):815–6.
85. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* August 1995;154(2 Pt 1):407–13.
86. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology.* August 1997;50(2):239–43.
87. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* April 1996;47(4):511–6.
88. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, u. a. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 5. September 2018;362:k3519.
89. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, u. a. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6. März 2018;319(9):883–95.
90. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, u. a. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 26. März 2009;360(13):1310–9.

91. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, u. a. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* Juli 2019;76(1):43–51.
92. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Mänttinen L, Auvinen A, u. a. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* November 2012;62(5):745–52.
93. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, u. a. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol.* Februar 2018;52(1):27–37.
94. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* September 2015;68(3):354–60.
95. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 17. Juli 2012;157(2):120–34.
96. Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. August 2015;33(22):2416–23.
97. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care.* April 2013;51(4):295–300.
98. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, u. a. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 8. Mai 2018;319(18):1901–13.
99. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol.* März 1992;147(3 Pt 2):817–21.
100. Bare R, Hart L, McCullough DL. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology.* Februar 1994;43(2):191–6.
101. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, u. a. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* Dezember 1994;152(6 Pt 1):2031–6.
102. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, u. a. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *The Prostate.* Dezember 2020;80(16):1444–9.

103. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, u. a. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*. Mai 2019;2(3):311–9.
104. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. April 2018;21(1):57–63.
105. Yusim I, Krenawi M, Mazor E, Novack V, Mabjeesh NJ. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*. 17. November 2020;10(1):20015.
106. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, u. a. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 22. April 1992;267(16):2215–20.
107. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Pàez A, de Vries SH, Roobol MJ, u. a. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology*. Februar 2004;63(2):316–20.
108. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology*. Juni 2002;59(6):889–93; discussion 893-894.
109. Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, Yu X, Catalona WJ. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol*. Dezember 2007;178(6):2348–52; discussion 2352-2353.
110. Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*. 1. Juli 2012;5(4):162–8.
111. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, u. a. Pre-treatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. August 2009;27(22):3591–7.
112. Campbell SR, Tom MC, Agrawal S, Efsthathiou JA, Michalski JM, Abramowitz MC, u. a. Integrating Prostate-specific Antigen Kinetics into Contemporary Predictive Nomograms of Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol*. Juni 2022;5(3):304–13.
113. Pokorny CS. Digital rectal examination: indications and technique. *Med J Aust*. 21. August 2017;207(4):147–8.
114. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Campbell MF, Walsh PC, u. a., Herausgeber. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. Volume 1: Campbell-Walsh-Wein urology / editor-in-chief Alan W. Partin, MD, PhD ; editors Roger R. Dmochowski, MD, MMHC, FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Craig A. Peters, MD. In: Twelfth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

115. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. Januar 1995;45(1):70–4.
116. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, u. a. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. März 2018;16(2):149–54.
117. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, u. a. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. August 2024;7(4):697–704.
118. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, u. a. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. Oktober 1993;42(4):365–74.
119. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, u. a. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. Mai 1994;151(5):1283–90.
120. Skala W, Utzschneider DT, Magdolen V, Debela M, Guo S, Craik CS, u. a. Structure-function analyses of human kallikrein-related peptidase 2 establish the 99-loop as master regulator of activity. *J Biol Chem*. 5. Dezember 2014;289(49):34267–83.
121. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, u. a. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*. Juli 2015;107(7):djv095.
122. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. April 2014;6(2):74–7.
123. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. Juli 2015;68(1):139–46.
124. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, u. a. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*. Juni 2006;52(6):1089–95.
125. Cui Y, Cao W, Li Q, Shen H, Liu C, Deng J, u. a. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 10. Mai 2016;6:25776.
126. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, u. a. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. Dezember 2018;4(6):790–803.
127. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, u. a. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. September 2021;22(9):1240–9.

128. Cupp MR, Oesterling JE. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: their roles in diagnosing early prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* März 1993;68(3):297–306.
129. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* November 2012;85 Spec No 1(Spec Iss 1):S3-17.
130. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. *Clin Radiol.* November 2015;70(11):1165–76.
131. Langer JE. The current role of transrectal ultrasonography in the evaluation of prostate carcinoma. *Semin Roentgenol.* Oktober 1999;34(4):284–94.
132. Lee F, Gray JM, McLeary RD, Lee F, McHugh TA, Solomon MH, u. a. Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology.* Januar 1986;158(1):91–5.
133. Grey ADR, Scott R, Shah B, Acher P, Liyanage S, Pavlou M, u. a. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol.* März 2022;23(3):428–38.
134. Whittingham TA. Medical diagnostic applications and sources. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1–3):84–110.
135. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol.* August 2004;172(2):512–4.
136. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM, Epstein JI. Stage B adenocarcinoma of the prostate: transrectal US and pathologic correlation of nonmalignant hypoechoic peripheral zone lesions. *Radiology.* Juli 1991;180(1):101–4.
137. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol.* Februar 2008;52(1):24–8.
138. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol.* 2009;10(3):244–51.
139. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, u. a. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* Oktober 2012;110(7):942–8.
140. Jenderka KV, Delorme S. [Principles of Doppler sonography]. *Radiol.* Juli 2015;55(7):593–609; quiz 610.
141. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, u. a. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* Juli 1998;171(1):205–10.

142. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol.* März 2000;174(3):623–7.
143. de Leon A, Perera R, Nittayacharn P, Cooley M, Jung O, Exner AA. Ultrasound Contrast Agents and Delivery Systems in Cancer Detection and Therapy. *Adv Cancer Res.* 2018;139:57–84.
144. Pallwein L, Mitterberger M, Gradl J, Aigner F, Horninger W, Strasser H, u. a. Value of contrast-enhanced ultrasound and elastography in imaging of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* Januar 2007;17(1):39–47.
145. Kaneko M, Lenon MSL, Storino Ramacciotti L, Medina LG, Sayegh AS, La Riva A, u. a. Multiparametric ultrasound of prostate: role in prostate cancer diagnosis. *Ther Adv Urol.* 2022;14:17562872221145625.
146. Yang JC, Tang J, Li J, Luo Y, Li Y, Shi H. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol.* Oktober 2008;15(10):1291–7.
147. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Frauscher F, Mitterberger M, Brunner A, u. a. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int.* Dezember 2007;100(6):1264–7.
148. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, u. a. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *The Prostate.* 1. Oktober 2007;67(14):1537–42.
149. Goossen TEB, de la Rosette JJMCH, Hulsbergen-van de Kaa CA, van Leenders GJLH, Wijkstra H. The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound imaging in the localization of prostate cancer. *Eur Urol.* Februar 2003;43(2):124–31.
150. Unal D, Sedelaar JP, Aarnink RG, van Leenders GJ, Wijkstra H, Debruyne FM, u. a. Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *BJU Int.* Juli 2000;86(1):58–64.
151. Pelzer A, Bektic J, Berger AP, Pallwein L, Halpern EJ, Horninger W, u. a. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol.* Juni 2005;173(6):1926–9.
152. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon JY, Palwein L, Mitterberger M, u. a. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research co-ordination project. *Eur Urol.* November 2008;54(5):982–92.
153. Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* Dezember 2007;26(12):1671–9.

154. Li Y, Tang J, Fei X, Gao Y. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Acad Radiol.* Februar 2013;20(2):156–64.
155. Burns-Cox N, Avery NC, Gingell JC, Bailey AJ. Changes in collagen metabolism in prostate cancer: a host response that may alter progression. *J Urol.* November 2001;166(5):1698–701.
156. Tuxhorn JA, Ayala GE, Rowley DR. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J Urol.* Dezember 2001;166(6):2472–83.
157. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* September 2002;8(9):2912–23.
158. Hoyt K, Castaneda B, Zhang M, Nigwekar P, di Sant'agnese PA, Joseph JV, u. a. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark Sect Dis Markers.* 2008;4(4–5):213–25.
159. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FKH, Budäus L, Schlomm T, u. a. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol.* Dezember 2008;54(6):1354–62.
160. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DFR. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol.* November 2002;57(11):1014–20.
161. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, u. a. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol.* Juli 2008;34(7):1025–32.
162. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, u. a. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol.* Juni 2009;39(6):394–8.
163. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology.* Dezember 2007;70(6):1136–40.
164. Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera G, Aigner F, Pedross F, Gradl J, u. a. Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol.* Februar 2008;65(2):304–10.
165. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. [Impact of elastography in clinical diagnosis of prostate cancer. A comparison of cancer detection between B-mode sonography and elastography-guided 10-core biopsies]. *Urol Aug A.* September 2008;47(9):1212–7.
166. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsens D, u. a. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int.* Dezember 2008;102(11):1560–5.

167. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, u. a. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* Februar 2008;101(3):293–8.
168. Schiffmann J, Fischer J, Tennstedt P, Beyer B, Böhm K, Michl U, u. a. Comparison of prostate cancer volume measured by HistoScanning™ and final histopathological results. *World J Urol.* August 2014;32(4):939–44.
169. Porres D, Kuru TH, Epplen R, Eck A, Zugor V, Kennes LN, u. a. Sextant-Specific Analysis of Detection and Tumor Volume by HistoScanning™. *Urol Int.* 2016;96(2):194–201.
170. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Charman SC, Freeman A, u. a. Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for significant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE): a prospective cohort validating study assessing Prostate HistoScanning. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* Mai 2019;22(2):261–7.
171. Orczyk C, Rosenkrantz AB, Deng FM, Melamed J, Babb J, Wysock J, u. a. A prospective comparative analysis of the accuracy of HistoScanning and multiparametric magnetic resonance imaging in the localization of prostate cancer among men undergoing radical prostatectomy. *Urol Oncol.* Januar 2016;34(1):3.e1-8.
172. Wysock JS, Xu A, Orczyk C, Taneja SS. HistoScanning™ to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep.* 24. Oktober 2017;18(12):97.
173. Laurence Klotz CM. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 15. März 2020;6(2):419–23.
174. Pavlovich CP, Cornish TC, Mullins JK, Fradin J, Mettee LZ, Connor JT, u. a. High-resolution transrectal ultrasound: pilot study of a novel technique for imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Oncol.* Januar 2014;32(1):34.e27-32.
175. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, u. a. Assessing Cancer Risk on Novel 29 MHz Micro-Ultrasound Images of the Prostate: Creation of the Micro-Ultrasound Protocol for Prostate Risk Identification. *J Urol.* August 2016;196(2):562–9.
176. Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, Sánchez A, Pereira JG, Staerman F, u. a. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* Januar 2021;15(1):E11–6.
177. Zhang M, Wang R, Wu Y, Jing J, Chen S, Zhang G, u. a. Micro-Ultrasound Imaging for Accuracy of Diagnosis in Clinically Significant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:1368.
178. Alghamdi D, Kernohan N, Li C, Nabi G. Comparative Assessment of Different Ultrasound Technologies in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 15. August 2023;15(16):4105.

179. Hofbauer SL, Luger F, Harland N, Plage H, Reimann M, Hollenbach M, u. a. A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRI-targeted biopsy in men at risk of prostate cancer. *BJU Int.* Mai 2022;129(5):648–54.
180. Kinnaird A, Luger F, Cash H, Ghai S, Urdaneta-Salegui LF, Pavlovich CP, u. a. Microultrasonography-Guided vs MRI-Guided Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis: The OPTIMUM Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 23. März 2025;e253579.
181. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, u. a. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* Januar 2016;69(1):16–40.
182. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. *Radiology.* August 1989;172(2):570–4.
183. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, u. a. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology.* Dezember 1994;193(3):703–9.
184. Baur ADJ, Daqqaq T, Wagner M, Maxeiner A, Huppertz A, Renz D, u. a. T2- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T for the detection of prostate cancer with and without endorectal coil: An intraindividual comparison of image quality and diagnostic performance. *Eur J Radiol.* Juni 2016;85(6):1075–84.
185. Barth BK, Rupp NJ, Cornelius A, Nanz D, Grobholz R, Schmidtpeter M, u. a. Diagnostic Accuracy of a MR Protocol Acquired with and without Endorectal Coil for Detection of Prostate Cancer: A Multicenter Study. *Curr Urol.* 8. März 2019;12(2):88–96.
186. Murer S, Scheidler J, Mueller-Lisse UL, Helling M, Scherr M, Mueller-Lisse UG. Two-centre comparative experimental study of biparametric MRI at 3.0 T with and without endorectal coil using kiwifruit (*Actinidia deliciosa*) as a phantom for human prostate. *Eur Radiol Exp.* 14. August 2019;3(1):30.
187. Hegde JV, Mulkern RV, Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, u. a. Multiparametric MRI of prostate cancer: an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI.* Mai 2013;37(5):1035–54.
188. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, u. a. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* April 2012;22(4):746–57.
189. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* Juni 2015;67(6):1112–21.
190. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. 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.* August 2017;72(2):177–88.

191. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, u. a. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* September 2019;76(3):340–51.
192. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, u. a. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* Januar 2019;20(1):100–9.
193. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* Mai 2006;175(5):1605–12.
194. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, u. a. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* April 2019;75(4):582–90.
195. Wagenveld IM, Osses DF, Groenendijk PM, Zijta FM, Busstra MB, Rociu E, u. a. A Prospective Multicenter Comparison Study of Risk-adapted Ultrasound-directed and Magnetic Resonance Imaging-directed Diagnostic Pathways for Suspected Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol.* September 2022;82(3):318–26.
196. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, u. a. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naïve Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1. April 2021;7(4):534–42.
197. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, u. a. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* April 2019;75(4):570–8.
198. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. 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.* September 2015;68(3):438–50.
199. Leow JJ, Koh SH, Chow MW, Loke W, Salada R, Hong SK, u. a. Can we omit systematic biopsies in patients undergoing MRI fusion-targeted prostate biopsies? *Asian J Androl.* 2023;25(1):43–9.
200. Deniffel D, Perlis N, Ghai S, Girgis S, Healy GM, Fleshner N, u. a. Prostate biopsy in the era of MRI-targeting: towards a judicious use of additional systematic biopsy. *Eur Radiol.* November 2022;32(11):7544–54.
201. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, u. a. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int.* Juli 2020;126(1):97–103.

202. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, u. a. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* März 2021;205(3):653–63.
203. Bennett HY, Roberts MJ, Doi S a. R, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* Juni 2016;144(8):1784–91.
204. Castellani D, Pirola GM, Law YXT, Gubbiotti M, Giulioni C, Scarcella S, u. a. Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Urol.* Januar 2022;207(1):25–34.
205. Hu JC, Assel M, Allaf ME, Ehdaie B, Vickers AJ, Cohen AJ, u. a. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. *Eur Urol.* Juli 2024;86(1):61–8.
206. Mischinger J, Schöllnast H, Zurl H, Geyer M, Fischereder K, Adelsmayr G, u. a. Combining targeted and systematic prostate biopsy improves prostate cancer detection and correlation with the whole mount histopathology in biopsy naïve and previous negative biopsy patients. *Front Surg.* 2022;9:1013389.
207. Rastinehad AR, Waingankar N, Turkbey B, Yaskiv O, Sonstegard AM, Fakhoury M, u. a. Comparison of Multiparametric MRI Scoring Systems and the Impact on Cancer Detection in Patients Undergoing MR US Fusion Guided Prostate Biopsies. *PloS One.* 2015;10(11):e0143404.
208. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, u. a. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int.* November 2017;120(5):631–8.
209. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, u. a. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int.* Januar 2018;121(1):53–60.
210. Hsieh PF, Li PI, Lin WC, Chang H, Chang CH, Wu HC, u. a. Learning Curve of Transperineal MRI/US Fusion Prostate Biopsy: 4-Year Experience. *Life Basel Switz.* 24. Februar 2023;13(3):638.
211. Mager R, Brandt MP, Borgmann H, Gust KM, Haferkamp A, Kurosch M. From novice to expert: analyzing the learning curve for MRI-transrectal ultrasonography fusion-guided transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol.* September 2017;49(9):1537–44.
212. Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, Deng FM, Wysock JS, Bjurlin MA, u. a. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *J Urol.* November 2018;200(5):1022–9.

213. Xu L, Ye NY, Lee A, Chopra J, Naslund M, Wong-You-Cheong J, u. a. Learning curve for magnetic resonance imaging/ultrasound fusion prostate biopsy in detecting prostate cancer using cumulative sum analysis. *Curr Urol*. September 2023;17(3):159–64.
214. Cata ED, Van Praet C, Andras I, Kadula P, Ognean R, Buzoianu M, u. a. Analyzing the learning curves of a novice and an experienced urologist for transrectal magnetic resonance imaging-ultrasound fusion prostate biopsy. *Transl Androl Urol*. Mai 2021;10(5):1956–65.
215. Yamada Y, Shiraishi T, Ueno A, Ueda T, Fujihara A, Naitoh Y, u. a. Magnetic resonance imaging-guided targeted prostate biopsy: Comparison between computer-software-based fusion versus cognitive fusion technique in biopsy-naïve patients. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. Januar 2020;27(1):67–71.
216. Hsieh PF, Chang TY, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, u. a. A comparative study of transperineal software-assisted magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy and transrectal cognitive fusion biopsy of the prostate. *BMC Urol*. 29. April 2022;22(1):72.
217. Ito M, Yonese I, Toide M, Ikuta S, Kobayashi S, Koga F. Superior detection of significant prostate cancer by transperineal prostate biopsy using MRI-transrectal ultrasound fusion image guidance over cognitive registration. *Int J Clin Oncol*. November 2023;28(11):1545–53.
218. Lv Z, Wang J, Wang M, Hou H, Song L, Li H, u. a. Is it necessary for all patients with suspicious lesions undergo systematic biopsy in the era of MRI-TRUS fusion targeted biopsy? *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2023;49(3):359–71.
219. Mischinger J. Real-world interobserver agreement and risk stratification of PI-RADS v2 after combining 4-core targeted MRI-TRUS fusion and systematic 12-core TRUS prostate biopsy for the diagnosis of prostate cancer [Dissertation]. [Graz]: Medical University of Graz; 2023.
220. Tafuri A, Iwata A, Shakir A, Iwata T, Gupta C, Sali A, u. a. Systematic Biopsy of the Prostate can Be Omitted in Men with PI-RADSTM 5 and Prostate Specific Antigen Density Greater than 15. *J Urol*. August 2021;206(2):289–97.
221. Gomez-Gomez E, Moreno Sorribas S, Valero-Rosa J, Blanca A, Mesa J, Salguero J, u. a. Does Adding Standard Systematic Biopsy to Targeted Prostate Biopsy in PI-RADS 3 to 5 Lesions Enhance the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer? Should All Patients with PI-RADS 3 Undergo Targeted Biopsy? *Diagn Basel Switz*. 26. Juli 2021;11(8):1335.
222. Zurl H, Embacher S, Schöllnast H, Talakic E, Geyer M, Schöpfer-Schwab S, u. a. Prostate tumor volume is a significant predictor to identify patients with no need for concomitant systematic biopsy in men undergoing transrectal ultrasound- MRI fusion guided biopsy of the prostate. *Eur Urol*. Februar 2023;83:S442.
223. Garcia C, Winter M, Bergersen P, Woo H, Chalasani V. S&T-50 DOES TRANSPERINEAL PROSTATE BIOPSY REDUCE COMPLICATIONS COMPARED WITH TRANSRECTAL BIOPSY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF

RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. J Urol [Internet]. April 2016 [zitiert 20. August 2024]; Verfügbar unter:
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2016.02.2879>

224. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP, Bernstein A, Avulova S, u. a. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. J Urol. Februar 2024;211(2):205–13.
225. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, u. a. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol. November 2019;2(6):617–24.
226. Tops SCM, Grootenhuis JGA, Derksen AM, Giardina F, Kolwijck E, Wertheim HFL, u. a. The Effect of Different Types of Prostate Biopsy Techniques on Post-Biopsy Infectious Complications. J Urol. Juli 2022;208(1):109–18.