

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

## **Habilitationsschrift**

# **Optimierung von Diagnose und Prognose uroonkologischer Tumorerkrankungen am Beispiel des Prostata- und Nierenzellkarzinoms**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Urologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. univ. Sebastian Hofbauer, PhD**

geboren in Wien

Eingereicht: 01/2024

Dekan: Prof. Dr. Joachim Spranger

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	3
1. Einleitung .....	4
1.1. Prostatakarzinom .....	5
1.2. Nierenzellkarzinom.....	9
2. Zielstellung.....	12
3. Methodik .....	13
4. Eigene Arbeiten .....	15
4.1. Validierung des Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSV2) für die Detektion von Prostatakarzinomen mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie .....	15
4.2. Weiterentwicklung der mpMRT gestützten Biopsie der Prostata durch Hinzunahme eines hochauflösenden Ultraschalls .....	24
4.3. Nicht-Unterlegenheitsstudie von Mikro-Ultraschall im Vergleich zur mpMRT Zielbiopsie bei der Detektion von Prostatakarzinomen.....	34
4.4. Die präoperative Gamma-Glutamyltransferase ist ein unabhängiger Prognosemarker beim Nierenzellkarzinom .....	43
4.5. Der präoperative „Prognostic Nutritional Index“ (PNI) ist ein unabhängiger Prognosemarker bei Patient*innen mit einem Nierenzellkarzinom .....	51
5. Diskussion.....	60
5.1. Optimierung der Diagnose uroonkologischer Tumore am Beispiel des Prostatakarzinoms .....	60
5.2. Optimierung der Prognose uroonkologischer Tumore am Beispiel des Nierenzellkarzinoms.....	64
6. Zusammenfassung .....	67
7. Literaturverzeichnis .....	69
8. Danksagung.....	76
9. Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité .....	77

## Abkürzungen

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferasen
IMDC	International Metastatic Renal Cancer Database Consortium
ISUP	International Society of Urological Pathology
Mhz	Megahertz
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MUS	Mikro-Ultraschall
NZK	Nierenzellkarzinom
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PI-RADSV2	Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2
PNI	Prognostic Nutritional Index
PRI-MUS	Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PCA	Prostatakarzinom
RCC	Nierenzellkarzinom
ROC	Receiver operating characteristic
SSIGN	Stage Size Grade Necrosis
TNM	Tumor, node, metastasis
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UISS	University of California Los Angeles integrated staging system

## 1. Einleitung

Die urologische Onkologie beschäftigt sich mit der Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen des Urogenitaltraktes. Dazu zählen absteigend nach deren Häufigkeit in Deutschland das Prostatakarzinom (PCA), das Urothelkarzinom der Harnblase, das Nierenzellkarzinom, der Keimzelltumor des Hodens und das Peniskarzinom [1]. Im Allgemeinen gilt, das frühzeitiges Erkennen einer Krebserkrankung zu einem besseren Überleben führt [2]. In diesem Sinne hat sich neben der akkurateren Diagnostik das Screening für Tumorerkrankungen etabliert. Die erste Screening Untersuchung war der von George Papanicolaou 1923 entwickelte Pap Test zur Früherkennung des Zervixkarzinoms [3]. Nach anfänglicher Skepsis wurde der Test schließlich ab den 1960er Jahren weiterreichend eingesetzt und führte zu einer Abnahme von Inzidenz und Mortalität vom Zervixkarzinom in den USA von 50%. In 1970er Jahren folgt die allgemeine Empfehlung zum Mammakarzinom Screening mittels Mammographie [4]. Die Entdeckung und Erforschung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) hat in 1960er Jahren mit sehr unterschiedlicher zugrundeliegender Motivation begonnen. Mitsuwo Hara von der Kurume Universität in Japan untersuchte samenspezifische Antigene als forensisches Beweisstück nach Vergewaltigung während Li und Behrmann nach immunologischen Gründen für Infertilität im Ejakulat suchten [5]. Rubin H. Flocks war 1960 der erste, der bei der primär immunologischen Erforschung der Prostata über Antigene spezifisch für die menschliche Prostata berichtete während Richard J. Ablin als erster 1970 vom „prostate specific antigen“ sprach [6,7]. Ein weiterer Meilenstein war die Studie von Stamey und seinem Team von der Stanford Universität zur Untersuchung inwieweit PSA als Tumormarker verwendet werden kann [8]. Sie konnten zeigen, dass der PSA Wert mit der Tumormarkierung korreliert, nach Entfernung der Prostata nicht mehr messbar ist und als Verlaufsmarker nach Bestrahlung der Prostata verlässlich eingesetzt werden kann. Darauf folgend wurde die PSA Testung 1986 von der FDA als Verlaufsparmeter nach PCA Diagnose genehmigt [9]. Schließlich folgte im Jahr 1994 die Zulassung den PSA-Wert gemeinsam mit der digital rektalen Untersuchung der Prostata als Screening für Prostatakrebs einzusetzen. Ein weiterer Meilenstein bei der Diagnose des Prostatakarzinoms kam mit der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata, womit Prostatakarzinome erstmals verlässlich visualisiert werden konnten. Der erste Teil dieser Arbeit widmet sich der Verbesserung der MRT der Prostata sowie einer neuen Form der Visualisierung von Prostatakarzinomen mittels eines hochauflösenden Ultraschalls.

Nach der Diagnose folgt im Regelfall die Therapie, sofern die Patient\*innen willens und fit genug dafür sind. Die sogenannten Säulen der Tumorthherapie umfassen Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöse Therapie, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie und zielgerichteter Therapie [10]. Dabei werden diese Therapien auch zunehmend kombiniert eingesetzt, etwa im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomie beim Blasen-tumor oder als adjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab nach Nierentumoroperation. Allerdings profitieren nicht alle Patient\*innen gleichermaßen und eine individualisierte Einteilung vor der Therapie- oder Nachsorgeplanung oder auch vor Einschluss in Studien ist weiterhin dringlich von Nöten. Dafür kann man aktuell die Patient\*innen nach vorhandenen klinischen Parametern bestmöglich einteilen oder versuchen neue Marker zu etablieren. Der zweite Teil dieser Arbeit widmet sich der weiteren Erforschung solcher Marker am Beispiel des Nierenzellkarzinoms.

## **1.1. Prostatakarzinom**

Das Prostatakarzinom ist mit 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Tumorerkrankung beim Mann in Deutschland [11]. Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist das Alter [12]. Mittleres Erkrankungsalter in Deutschland lag 2016 bei 72 Jahren [1]. Daneben zeigt sich eine deutliche familiäre Häufung von Prostatakarzinomen. So steigt das relative Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken um das 2,5 bis 4,3 fache wenn der Vater an einem Prostatakarzinom erkrankt ist [13,14]. Externe Faktoren spielen bei der Entstehung eine eher untergeordnete Rolle. Es wurden schwache Zusammenhänge zwischen der Entstehung von Prostatakrebs und bestimmten Ernährungsfaktoren festgestellt. Zum Beispiel wurde eine erhöhte Alkohol- und Milchzufuhr mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht, während ein hoher Kaffeeconsum oder der Verzehr von Sojaprodukten als schützend angesehen werden [15,16].

Mit der Entdeckung des PSA Wertes und der Assoziation mit Prostatakrebs etablierte sich dieser Blutwert als Diagnose und Screening Marker [5]. Nach dessen Einführung in den 1980er Jahren zeigte sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms begleitet von einer vergleichsweise moderaten Senkung der Mortalität [17]. Limitation des Markers ist eine relativ geringe Spezifität, da Entzündungen, Manipulationen oder eine gutartige Vergrößerung der Prostata zu erhöhten PSA Werten führen können, bei jedoch guter Sensitivität [18]. Bei erhöhtem PSA Wert war lange Zeit die Empfehlung zur

systematischen Prostatabiopsie, welche üblicherweise transrektal ultraschallgesteuert durchgeführt wird. Einzig die digital rektale Untersuchung könnte davor Hinweise auf die Lokalisation eines Tumors innerhalb der Prostata geben, wobei sie mit einer Sensitivität und Spezifität von unter 60% bei der gezielten Entnahme von Prostatabiopsien eine untergeordnete Rolle spielt [19]. Somit erfolgte bei passender Indikation die Prostatabiopsie ohne exaktem Ziel nach einem festen Muster, welche im weiteren Verlauf der Arbeit als systematische Prostatabiopsie bezeichnet wird.

Seit den 2010er Jahren kristallisierte sich zunehmend heraus, dass die mpMRT zuverlässig klinisch signifikante Prostatakarzinome erkennt und damit die Tumordetektionsrate bei Biopsien erhöhen kann [20]. In der PROMIS Trail konnte erstmals der Unterschied zwischen mpMRT und TRUS Biopsie in einem prospektiven geblindeten Setting gezeigt werden [21]. Hierbei erhielten Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom erst eine mpMRT, danach eine systematische Biopsie gefolgt von einer sogenannten Sättigungsbiopsie der Prostata. Die zugrunde liegende Idee bestand darin, in Abwesenheit eines vollständigen Präparats, dieses so gut wie möglich anzunähern. Dabei wurde bei der Sättigungsbiopsie unter Zuhilfenahme eines Templates alle 5mm eine Biopsie entnommen. Es zeigte sich, dass die mpMRT der Prostata insgesamt 213 der 230 (93%) klinisch signifikanten Prostatakarzinome, welche durch die Sättigungsbiopsie diagnostiziert wurden, korrekt als suspekte Läsionen innerhalb der Prostata erkannte (Abbildung 1). Die TRUS Biopsie der Prostata hingegen diagnostiziert nur 111 (48%) dieser Tumore.

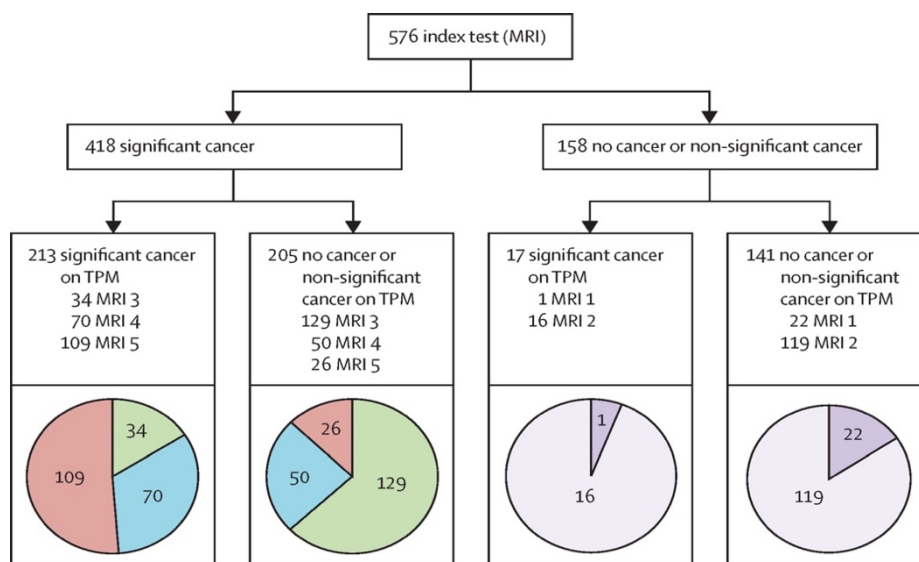


Abbildung 1: Diagnostische Genauigkeit zur Erkennung eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zwischen mpMRT und TPM-Biopsie. mpMRT = multiparametrische MRT. TPM-Biopsie = Template-Prostata-Mapping-Biopsie. Kreisdiagramme stellen tatsächliche mpMRT-Ergebnisse von 1 bis 5 dar. Sensitivität 93 % (95 %-KI 88–96), positiver Vorhersagewert 51 % (46–56), Spezifität 41 % (36–46), negativer Vorhersagewert 89 % (83–94). Übernommen von [21].

Damit erhöhte sich die Sensitivität des diagnostischen Verfahrens von 48% beim TRUS auf 93% durch die mpMRT. Diese enorme Erhöhung der Sensitivität ging erwartungsgemäß auf Kosten der Spezifität, welche für klinisch signifikante Tumore bei der mpMRT nur 41% im Vergleich zu 96% bei der TRUS-Biopsie betrug. Diese Studie demonstrierte eindrucksvoll das diagnostische Potential der mpMRT, konnte aber noch nicht zeigen, dass dieses auch technisch sinnvoll umgesetzt werden kann wie im Rahmen einer gezielten Biopsie.

Dies wurde in der PRECISION Studie untersucht, wobei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Prostatakarzinom zu entweder systematischer TRUS-Biopsie oder mpMRT der Prostata und, bei suspektem Befund, nachfolgender MRT-Fusionsbiopsie randomisiert wurden [22]. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom wurde signifikant häufiger bei der mpMRT gezielten Biopsie (38%) als mit der systematischen Biopsie (26%,  $p=0,005$ ) diagnostiziert. Die Ergebnisse konnten bei zwei weiteren prospektiven multizentrischen Studien, der MRI-FIRST und der 4M Studie, bestätigt werden [23,24]. Allen Studien gemeinsam war, dass im MRT Pfad deutlich weniger klinisch nicht signifikante Karzinome diagnostiziert wurden.

Limitierend bei der mpMRT ist bis heute die Verfügbarkeit, die Kosten sowie das sogenannte Interreader-Agreement, was sich auf die Übereinstimmung der Interpretation der Bilder zwischen verschiedenen Befunder\*innen bezieht und damit ein Maß für die Zuverlässigkeit der mpMRT als diagnostisches Instrument zur Erkennung von Prostatakarzinomen ist [25]. Das Interreader-Agreement kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, wie z.B. die Qualität der Bilder, das verwendete Bildgebungsprotokoll, die Erfahrung der Befunder\*innen und die Interpretationskriterien. Um das Interreader-Agreement zu verbessern, ist es wichtig, Bildgebungsprotokolle und Interpretationskriterien zu standardisieren und eine angemessene Schulung für die Leser zu bieten [26]. In diesem Sinne erfolgte 2012 die Veröffentlichung der ersten Version der PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) Klassifikation [27]. Diese Version, bekannt als PI-RADS Version 1, war eine Qualitätsverbesserungsinitiative, die von der American College of Radiology (ACR) entwickelt wurde, um ein standardisiertes Berichtssystem für die mpMRT-Bildgebung der Prostata zu schaffen. Die PI-RADS Version 1 enthält eine Skala von 1 bis 5, wobei höhere Werte für ein höheres Risiko für das Vorhandensein eines klinisch signifikantem Prostatakarzinoms stehen. Die Klassifikation berücksichtigt verschiedene Bildgebungsmuster, einschließlich der Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern, diffusionsgewichteter Bilder, dynamischer Kontrastverstärkungsbilder und magnetischer Resonanzspektroskopie.

Obwohl PI-RADS Version 1 einen wichtigen Schritt in Richtung Standardisierung der Prostata-MRT-Bildgebung darstellte, erfolgte 2015 die Veröffentlichung der zweiten Versionen der PI-RADS Klassifikation (PI-RADSV2), die noch klarere und objektiverere Bewertungskriterien enthalten sollte [28]. Ziel unserer ersten Arbeit war, die diagnostische Genauigkeit der zweiten Version der PI-RADS Klassifikation anhand der Tumordetektionsrate zu überprüfen.

Wie bereits erwähnt sind weitere Limitationen der MRT die Verfügbarkeit sowie die relativ hohen Kosten. Als mögliche Alternative wurde der Klinik für Urologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein neues, hochauflösendes Ultraschallgerät, im weiteren Verlauf als Mikro-Ultraschall bezeichnet (MUS), von der Firma Exact Imaging zur Verfügung gestellt. Dieses sollte aufgrund seiner hohen Auflösung bis 70µm verlässlich im Stande sein, Prostatakarzinome korrekt zu diagnostizieren [29–32]. Im Vorfeld wurde bereits eine Klassifikation, die PRI-MUS Klassifikation entwickelt, anhand dieser analog zu PI-RADS Klassifikation Läsionen mit 1 bis 5 Punkten bewertet werden können und erneut höhere Werte auf ein höheres Risiko für eine Prostatakarzinom hindeuteten (Abbildung 2) [33].

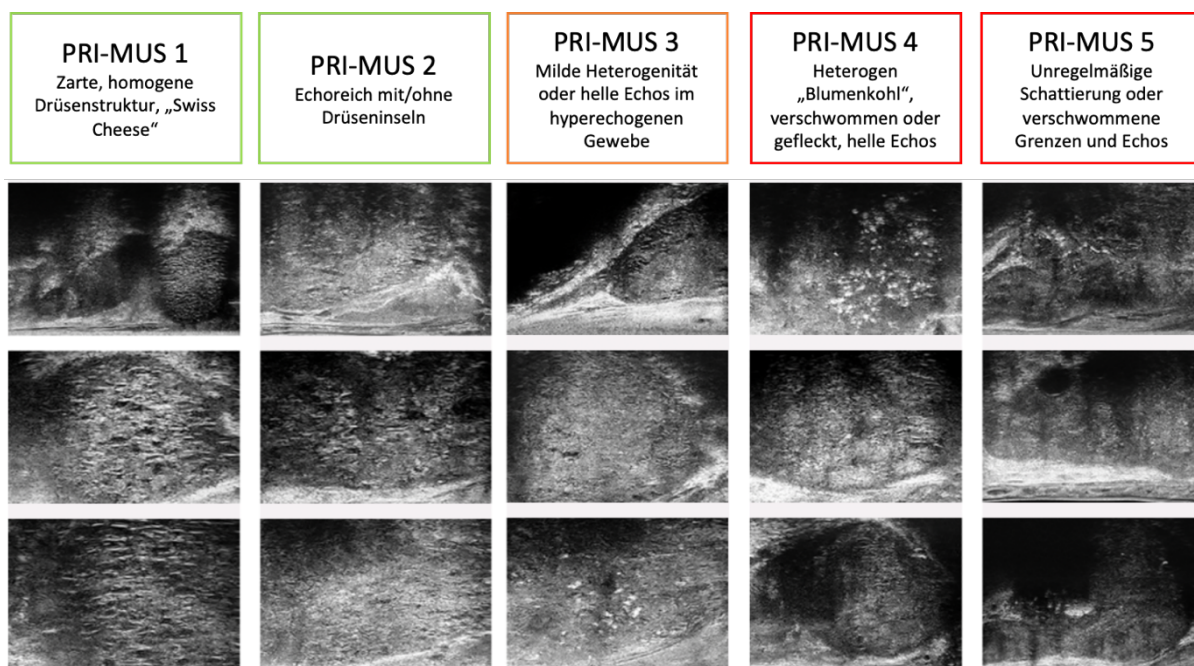


Abbildung 2: Die PRI-MUS Klassifikation ist ein Protokoll zur Identifizierung sonographischer Merkmale der Prostata unter Verwendung von Mikro-Ultraschall. PRI-MUS = prostate risk identification using micro-ultrasound. Modifiziert nach [34].

Die nächste hier vorgestellte eigene Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob durch Hinzunahme des MUS zu dem etablierten mpMRT-Diagnosepfad ein zusätzlicher klinischer Nutzen bei der Diagnose des Prostatakarzinoms entsteht [35]. Nachdem wir dies zeigen



konnte untersuchen wir in der darauffolgenden prospektiven Studie, ob das MUS der mpMRT bei der Diagnose des Prostatakarzinom nicht unterlegen ist [36].

## 1.2. Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom stellt mit 95% die deutliche Mehrheit aller malignen Nierentumore dar. In Deutschland erkranken jährlich ca. 14.000 Patient\*innen, ca. 5.000 versterben daran [37]. Männer sind etwa 1,5x häufiger betroffen als Frauen. Etwa 20% der Betroffenen sind bereits bei Erstdiagnose primär metastasiert. Weitere ca. 20% entwickeln nach kurativer Behandlung Fernmetastasen. Histologisch sind der überwiegende Anteil klarzellige Nierenzellkarzinome (80%), gefolgt von papillären (15%) und chromphoben (5%) Nierenzellkarzinomen [38]. Bekannte Risikofaktoren sind Rauchen, Übergewicht und arterielle Hypertonie [39]. Inwiefern Ernährung eine Rolle bei der Entstehung von Nierenzellkarzinomen spielt, ist bisher nicht ausreichend geklärt [40]. Größere Studien zu Obst- und Gemüsekonsum lieferten bisher nur widersprüchliche Ergebnisse. Zu nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen eine terminale Niereninsuffizienz sowie hereditäre Tumorsyndrome, insbesondere das von-Hippel-Lindau-Syndrom [41,42]. Dieses wird durch eine Mutation im von-Hippel-Lindau-Gen hervorgerufen und führt dazu, dass Genträger ein durchschnittliches Erkrankungsrisiko bis zum 60 Lebensjahr von 70% haben. Daneben entwickeln Betroffene regelmäßig Hämangioblastome des Zentralnervensystems, Angiome der Retina und Phäochromozytome [42].

Therapie der Wahl des nicht metastasierten Nierenzellkarzinom ist die chirurgische Entfernung des Tumors im Sinne einer Nephrektomie oder Nierenteilresektion [43,44]. Daneben kommen insbesondere bei Patient\*innen mit reduzierten Allgemeinzustand und/oder begrenzter Lebenserwartung lokale Therapien wie eine Kryoablation, Radiofrequenzablation oder, bei kleineren Tumoren, eine aktive Überwachung in Frage [45–47]. In bestimmten Konstellationen ergibt sich die Indikation zur zytoreduktiven Nephrektomie bei bereits metastasierten Patient\*innen. Das kommt in erster Linie dann Frage, wenn neben dem Tumor auch sämtliche Metastasen als resektabel gewertet werden oder die Patientin/der Patient besonders gut auf eine systemische Therapie angesprochen hat [48–50].

Das 5-Jahres Überleben über sämtliche Stadien und Tumortypen beträgt 49%. Das 10-jahres Krebs-spezifische Überleben nach Operation beträgt je nach Subtyp beim klarzelligen

Nierenzellkarzinom 62% und beim papillären und chromophoben jeweils 86%. Bei bereits metastasierten Patient\*innen beträgt das 5-jahres-Überleben im Mittel lediglich 12% [51].

Verglichen mit anderen Tumorentitäten ist eine Prognosestellung anhand des etablierten „Tumor-Node-Metastasis“ (TNM) Systems verhältnismäßig ungenau [52]. Die Identifikation von Patient\*innen mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv, Progression oder Tod ist aber elementar für die weitere klinische Entscheidungsfindung wie etwa für das Nachsorgeschema, den Start einer Systemtherapie oder den Einschluss in Studien. Für diese Zwecke wurden für das Nierenzellkarzinom zahlreiche prä- und postoperative Prognosemodelle sowie Prognosemodell vor systemischer Therapie entwickelt. Zu den etabliertesten postoperativen Prognosemodellen zählen etwa das UCLA Integrated Staging System (UISS-Modell) oder der SSIGN-Score [53,54]. Das UISS Modell wurde 2002 von Zisman et al. vorgestellt und berücksichtigt neben T- und N-Stadium den Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) Performance Status sowie das pathologische Grading nach Fuhrman [53]. Damit konnten Patient\*innen in die drei Risikogruppen low-, intermediate- und high-risk eingeteilt werden, wobei das 5-jahres Überleben 83,8%, 71,9% und 44% betrug (Tabelle 1) [55]. Der SSIGN Score berücksichtigt TNM Stage (**s**tage), Tumorgöße (**s**ize), pathologisches Grading (**g**rade) und Tumornekrose (**n**ecrosis) und wurde etwa zeitgleich zum UISS 2002 publiziert [54]. Der Score weist einen Wertebereich von 0-15 auf und unterteilt Patient\*innen dabei in 10 Risikogruppen, wobei ein Score  $\geq 10$  der schlechtesten Prognosegruppe mit einem damaligen 5-Jahres karzinomspezifischen Überlebens von 19,2% entspricht.

*Tabelle 1: Risikogruppenbewertung und klinischer Algorithmus zur Vorhersage des natürlichen Verlaufs bei Patient\*innen mit chirurgisch entferntem Nierenzellkarzinom. UISS = University of California, Los Angeles (U) Integrated Staging System (ISS), TNM = Tumor Node Metastasis, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. Modifiziert nach [56].*

<b>UISS</b>			
Risikogruppe	TNM Stage	Grade	ECOG
Low	I	1,2	0
Intermediate	I	1,2	$\geq 1$
	I	3,4	0
	I	3,4	$\geq 1$
	II	Jeder	Jeder
	III	I	0
	III	I	$\geq 1$
	III	$> 1$	0
High	III	$> 1$	$\geq 1$
	IV	Jeder	Jeder
<b>Gesamtüberleben (%)</b>			
Risikogruppe	<b>1-Jahr</b>	<b>3-Jahre</b>	<b>5-Jahre</b>
Low	97,5	90,5	83,8
Intermediate	95,4	81,6	71,9
High	84,4	55,5	44,0

Die beiden am häufigsten verwendeten Prognose-Scores für das metastasierte Nierenzellkarzinom sind der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score [57], der 1999 veröffentlichte und damit zugleich älteste Prognosescore, sowie der International Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score [58]. Der MSKCC-Score erfuhr 2002 eine Überarbeitung und basiert seither auf einer mit Interferon behandelten Kohorte [59]. Im Risikomodell berücksichtigt werden Karnofsky Performance Status, Laktatdehydrogenase, Hämoglobin, korrigiertes Serumkalzium sowie der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der systemischen Therapie. Der IMDC-Score wurde bereits für eine targeted Therapie Kohorte entwickelt und beinhaltet Hämoglobin, Serumkalzium, Karnofsky Performance Status, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozyten-Anzahl sowie den Zeitraum von Diagnose bis Beginn der systemischen Therapie. Beide Scores erfuhren regelmäßige Validierungen nachdem sich mit der Zulassung der Tyrosin-Kinase Inhibitoren Mitte der 2000er Jahre sowie der Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren Mitte 2010 Jahre die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms grundlegend änderte [60–63]. Die Scores werden regelhaft in zahlreichen Phase II und III Studien als Einteilungs- und/oder Einschlusskriterium herangezogen und sind damit bestimmt die am häufigsten verwendeten Prognosemodell beim Nierenzellkarzinom.

## 2. Zielstellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Auseinandersetzung mit der uroonkologischen Diagnostik und Prognostik zur Entwicklung genauerer Diagnosetools und Etablierung verbesserter Prognosemarker. Hierfür wurden die urologischen Tumorentitäten Prostatakarzinom und Nierenzellkarzinom herangezogen.

Beim Prostatakarzinom wurde die Diagnose mittels mpMRT Fusionsbiopsie genauer untersucht. Das Kollektiv setzte sich dabei aus Patienten, die an der Charité Universitätsmedizin Berlin versorgt wurden, zusammen. Folgende Themen wurden dabei im Detail behandelt:

- Validierung der zweiten Version eines strukturierten Befundungsschema (PI-RADS Klassifikation) für die mpMRT der Prostata
- Diagnostischer Nutzen eines neuen, hochauflösenden Ultraschalls der Firma EXACTVU™ als Zusatz zur mpMRT Fusionsbiopsie
- Nichtunterlegenheitsstudie zwischen einem neuen, hochauflösenden Ultraschall und dem bisherigen Standard, der mpMRT, bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms im Rahmen einer Zielbiopsie.

Beim Nierenzellkarzinom wurden unterschiedliche Prognosefaktoren an einem Patient\*innen-Kollektiv, das an der Medizinischen Universität Wien versorgt wurde, untersucht. Folgende Themen wurden dabei im Detail behandelt:

- Prätherapeutische Gamma-Glutamyltransferase (GGT) als unabhängiger Prognosemarker beim Nierenzellkarzinom
- Der Prognostic nutritional index (PNI), basierend auf Serumalbumin und Lymphozytenzahl, als unabhängiger Prognosemarker beim Nierenzellkarzinom

### 3. Methodik

Für eine detaillierte Beschreibung der Methodik wird auf den entsprechenden Methodenteil der unterschiedlichen Arbeiten verwiesen. Im Allgemeinen wurden zur Analyse von Überlebenszeitdaten die Kaplan-Meier Methode und zum Gruppenvergleich der Log-rank Test benutzt. Zur Beurteilung des Einflusses unabhängiger Variabler, wie z.B. der Gamma-Glutamyl-Transferase, auf das Überleben wurden Cox'sche Regressionsmodelle konstruiert.

Als spezielle statistische Methode wurde im Rahmen der Publikation „A Non-Inferiority Comparative Analysis of Micro-Ultrasound and MRI Targeted Prostate Biopsy“ eine Nichtunterlegenheitsstudie (non-inferiority trial) durchgeführt. Dabei war das Ziel zu überprüfen, ob die Mikro-Ultraschall gezielte Prostatabiopsie der mpMRT gezielten Fusionsbiopsie der Prostata zumindest gleichwertig in Bezug auf detektierte klinisch signifikante Prostatakarzinome ist. Elementarer Bestandteil einer solchen Studien ist die Definition einer Nichtunterlegenheitsgrenze (non-inferiority margin). Die Grenze kann dabei niemals größer sein als der Effekt (M1) der zu vergleichenden etablierten Methode. Zudem kann M1 a priori nicht gemessen werden und wird auf Basis vorbekannter Daten geschätzt. In unserem Fall wäre das die Tumordetektionsrate für klinisch signifikante Prostatakarzinome, die von der PROMIS Studie entnommen wurden [21]. Basierend auf Empfehlungen der FDA für die Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze wurde diese so definiert [64], dass das Mikro-Ultraschall zumindest 50% der Verbesserung der Sensitivität durch die MRT in der PROMIS Studie erreicht. Die PROMIS Studie war die erste verblindete prospektive Studie, die die diagnostische Genauigkeit der MRT und der systematischen Prostatabiopsie gegenüber einer Sättigungsbiopsie, welche in diesem Setting die Gesamtheit der Prostata abbilden sollte, testeten. Dabei zeigte sich eine Erhöhung der Sensitivität von der MRT im Vergleich zur systematischen Biopsie bei der Diagnose von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen von 48% auf 88%. Um zumindest die Hälfte dieser Erhöhung zu erreichen, wurde die Untergrenze des 95% Konfidenzintervalls mit 0,775 berechnet und auf 0,8 aufgerundet. Erreicht das Mikro-Ultraschall zumindest 80% der Sensitivität der mpMRT, wäre es dann in dieser Studie der mpMRT nicht unterlegen.

Im Rahmen der Publikation „Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for RCC patients“ erfolgte neben den etablierten Überlebensanalysen und Analyse von Einflussfaktoren darauf, eine decision curve analysis. Eine kontextual korrekte deutsche Übersetzung existiert aktuell nicht. Die decision curve analysis ist eine relativ neue Methode zur Beurteilung von Vorhersagemodellen und diagnostischen Tests. Dieses

Entscheidungsfindungsmodell wurde erstmals 2006 von Andrew Vickers und Elena Elkin vorgestellt mit der Intention, das neue Prädiktionsmodelle im Vergleich zu den bisher vorliegenden auch einen tatsächlichen klinischen „net benefit“ bieten [65]. Dabei werden Krankheitswahrscheinlichkeiten (treshold probability), bei denen klinisches Handeln jedenfalls stattfinden würde, berücksichtigt. Das könnte beispielweise eine diagnostische Prozedur wie eine Biopsie oder auch die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie sein.

## 4. Eigene Arbeiten

### 4.1. Validierung des Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) für die Detektion von Prostatakarzinomen mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie

Sebastian L. Hofbauer, Andreas Maxeiner, Beatrice Kittner, Robin Heckmann, Maximilian Reimann, Laura Wiemer, Patrick Asbach, Matthias Haas, Tobias Penzkofer, Carsten Stephan, Frank Friedersdorff, Florian Fuller, Kurt Miller and Hannes Cash. *Validation of Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer*. J Urol 2018 Oct. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.003>

Die mpMRT der Prostata als diagnostisches Hilfsmittel zur Detektion von Prostatakrebs hat in den letzten beiden Dekaden deutlich an Bedeutung gewonnen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Studie wurde eine mpMRT der Prostata sowohl in den deutschen sowie den Europäischen Leitlinien vor Durchführung einer Re-Biopsie bei zuvor negativer systematischer Biopsie empfohlen. Problematisch in der Anfangsphase der mpMRT der Prostata war die fehlende Standardisierung bei der Durchführung und Auswertung dieser und damit auch der erschwerten Vergleichbarkeit im Rahmen von Studien. Dafür wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) eine Leitlinie zur MRT der Prostata veröffentlicht [27]. Neben Empfehlungen zu Indikation und MRT-Protokoll wurde eine eigens entwickelte Klassifikation zur Auswertung präsentiert, dem sog. PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), womit letztendlich nachweislich die diagnostische Genauigkeit erhöht werden konnte. Im Jahr 2015 erhielt diese Klassifikation ein erstes Update. Allerdings wurden dabei niedrigere Tumordetektionsraten verzeichnet [28]. Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, in unserer Kohorte die Detektionsraten nach Umstellung auf die zweite Version der Klassifikation (PI-RADSv2) zu evaluieren.

Insgesamt umfasste unser Kollektiv 704 Männer die entweder Biopsie naiv waren oder bisher nur negative Biopsien hatten. Sämtliche Patienten erhielten im Zeitraum zwischen September 2015 und Mai 2017 eine mpMRT gezielte Fusionsbiopsie mit anschließender systematischer Biopsie. Alle mpMRT Läsionen wurden nach PI-RADSv2 befundet und Läsionen mit einem Score von 3 oder größer wurden gezielt biopsiert. Ein International Society of Urological Pathology (ISUP) score von 2 oder mehr (Gleason Score 3+4 oder mehr) wurde als klinisch signifikantes Prostatakarzinom definiert.

Gezeigt haben sich Tumordetektionsraten der PI-RADSV2 Kategorie 3, 4 und 5 von 39%, 72% und 91% unter allen Prostatakarzinomen sowie Detektionsraten von 23%, 49% und 77% unter allen klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Diese Raten, insbesondere von PI-RADSV2 Score 4, waren deutlich höher als bisher beschrieben mit der zweiten Version der Klassifikation und vergleichbar mit den Raten unter der ersten Version. PI-RADSV2 war erwartungsgemäß signifikant assoziiert mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms ( $p < 0,001$ ), dem Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ( $p < 0,001$ ) sowie der ISUP Klassifikation ( $p < 0,001$ ). Bei alleiniger Durchführung der Zielbiopsien und damit ohne zusätzlicher systematischer Biopsie wären 59 (16%) klinisch signifikante Prostatakarzinome nicht korrekt diagnostiziert worden.

Zusammenfassend scheint die zweite Version der PI-RADS Klassifikation in Bezug auf die Tumordetektion nicht schlechter als die erste Version zu sein. Das ist insbesondere wichtig, da zuvor veröffentlichte erste Daten zu PI-RADSV2 über schlechtere Detektionsraten berichteten, insbesondere bei einem Score von 4 [66,67]. Trotzdem bleiben eine erhebliche Anzahl klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei der Zielbiopsie unerkannt, weshalb weiterhin die Notwendigkeit zur zusätzlichen systematischen Biopsie besteht.



#### 4.2. Weiterentwicklung der mpMRT gestützten Biopsie der Prostata durch Hinzunahme eines hochauflösenden Ultraschalls

Laura Wiemer, Markus Hollenbach, Robin Heckmann, Beatrice Kittner, Henning Plage, Max Reimann, Patrick Asbach, Frank Friedersdorff, Thorsten Schlomm, Sebastian Hofbauer, Hannes Cash. *Evolution of Targeted Prostate Biopsy by Adding Microultrasound to the Magnetic Resonance Imaging Pathway.* Eur Urol Focus 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.022>

Die mpMRT hat die Diagnostik des Prostatakarzinoms revolutioniert und wurde zum neuen diagnostischen Standard bei Männern mit erhöhtem Risiko eines Prostatakarzinoms und vor Prostatabiopsie. Dennoch werden im mpMRT Diagnosepfad bis zu 16% der klinisch signifikanten Tumore nicht korrekt diagnostiziert [68]. Abhilfe könnte eine neue diagnostische Modalität, ein hochauflösendes Ultraschall, bringen. In mehrere Studien wurde bereits berichtet, dass das sogenannten Mikro-Ultraschall Prostatakarzinome verlässlich darstellen kann. Auf Basis dessen wurde eigens ein Score, der Prostate Risk Identification using Micro-Ultrasound (PRI-MUS), zur Risikobewertung von Läsionen analog dem PI-RADS Score entwickelt [33]. Ob das MUS als Zusatz zum mpMRT Diagnostikpfad einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen liefert war Ziel dieser Arbeit.

Insgesamt erhielten in der Zeit von Februar bis Dezember 2018 159 Patienten einen MUS der Prostata vor geplanter mpMRT-Fusionsbiopsie. Sämtliche suspekten Läsionen wurden dabei entsprechend der PRI-MUS Klassifikation geblindet zum mpMRT Befund notiert. Nach Entblindung wurden die im mpMRT beschriebenen suspekten Läsionen sowie die MUS Läsionen gezielt biopsiert. Bei übereinstimmendem Befund zwischen mpMRT und MUS wurde die jeweilige Läsion nur einmal gestanzt. Nach der Zielbiopsie erfolgte eine systematische Biopsie in nicht bereits biopsierten Regionen der Prostata.

Insgesamt zeigte sich bei 113/159 (71 %) der Patienten ein Prostatakarzinom, davon bei 78/159 (49 %) ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (ISUP  $\geq 2$ ). Bei 92/159 (58 %) der Patienten zeigte sich ein identischer maximaler ISUP Score bei mpMRT gezielter und MUS gezielter Biopsie. Bei 34 Patienten (21 %) führte die MRT gezielte Biopsie zu einem höheren ISUP Score im Vergleich zur systematischen Biopsie und bei 11 Patienten (7 %) im Vergleich zum MUS. Umgekehrt führte bei 42 Patienten (26 %) das MUS zu einem höheren ISUP Score im Vergleich zur systematischen Biopsie und bei 26 Patienten (16 %) im Vergleich zur mpMRT Fusionsbiopsie. Damit führte die MUS gezielte Biopsie um 9,4 % häufiger zu einem ISUP Upgrade im Vergleich zur mpMRT fusionierten Biopsie (95 % CI

2,2-16,5 %,  $p=0,005$ ). Bei insgesamt 5 Patienten mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom in der systematischen Biopsie konnte sowohl beim MUS sowie bei der mpMRT-Fusionsbiopsie kein Tumor nachgewiesen werden. Letztendlich zeigte sich bei 27 (17 %) Patienten in der MUS gezielten Biopsie ein Prostatakarzinom, davon bei 20 (13%) ein klinisch signifikantes Prostatkarzinom, welches mit der mpMRT gezielten Biopsie nicht gefunden wurde.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Arbeit zeigen, dass die zusätzliche Anwendung des MUS im Rahmen der mpMRT-Fusionsbiopsie auch einen zusätzlichen Nutzen bringt. Bei Patienten, bei denen eine mpMRT nicht durchgeführt werden kann, bringt die Erweiterung der systematischen Biopsie um das MUS ebenso einen zusätzlichen Nutzen. Schließlich sollte im Rahmen weiterer Studien die Möglichkeit einer reinen Zielbiopsie mit mpMRT und MUS und dem Weglassen der systematischen Biopsie untersucht werden, da hier die Zahl übersehener Karzinome äußerst gering war.

### 4.3. Nicht-Unterlegenheitsstudie von Mikro-Ultraschall im Vergleich zur mpMRT Zielbiopsie bei der Detektion von Prostatakarzinomen

Sebastian L. Hofbauer, Ferdinand Luger, Niklas Harland, Henning Plage, Maximilian Reimann, Markus Hollenbach, Andreas Gusenleitner, Arnulf Stenzl, Thorsten Schlomm, Laura Wiemer and Hannes Cash. *A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRI-targeted biopsy in men at risk of prostate cancer*. BJU Int. 2022 May. <https://doi.org/10.1111/bju.15635>

Bei dieser multizentrischen Studie war das Ziel direkt die mpMRT gezielte Fusionsbiopsie mit der MUS gezielten Biopsie zu vergleichen. Eingeschlossen wurden insgesamt 203 Patienten an 3 Zentren in Deutschland und Österreich im Zeitraum zwischen Januar 2019 und Dezember 2019. Analog zu der zuvor publizierten Studie [35] waren die Biopsie durchführende Ärzt\*innen während der MUS Untersuchung und Markierung suspekter Areale geblindet gegenüber dem mpMRT Befund. Hiernach erfolgte die Entblindung und die Biopsie sämtlicher MUS und mpMRT Zielläsionen sowie nachfolgend eine systematische Biopsie. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie (non-inferiority) ausgelegt wobei als non-inferiority margin das MUS zumindest 80% der durch die mpMRT detektierten klinisch signifikanten Prostatakarzinome diagnostizieren sollte.

Insgesamt wurden 79 (39%) klinisch signifikante Prostatakarzinome diagnostiziert. Mittels MUS konnten davon 58/79 (73%), durch mpMRI 60/79 (76%) und durch die systematische Biopsie 45/79 (57%) diagnostiziert werden. Die MUS gezielte Biopsie detektierte 97% der durch mpMRI diagnostizierten klinisch signifikanten Prostatakarzinome und war damit dem mpMRI Diagnosepfad nicht unterlegen (95% CI 80-116%, p=0,023). Mittels mpMRI konnten insgesamt 7/79 (9%) klinisch signifikante Prostatakarzinome diagnostiziert werden, welche weder mit MUS noch mit systematischer Biopsie detektiert werden konnten. Auf der anderen Seite konnten durch das MUS 5/79 (6%) klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert werden, welche von den anderen beiden Modalitäten verpasst wurden.

Wir konnten hier zeigen, dass die MUS gezielte Biopsie der Prostata der mpMRT gezielten Fusionsbiopsie nicht unterlegen war. Der aktuelle Standard, die mpMRT Fusionsbiopsie, setzt eine teure, teils schwer verfügbare Untersuchung voraus [69]. Zudem sind zahlreiche Patienten für eine mpMRT nicht geeignet, sei es durch Klaustrophobie, Schrittmacher, prothetische Implantate oder Niereninsuffizienz. Letztendlich werden durch die mpMRT der Prostata ca. 15% der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nicht korrekt erkannt [70,71]. Dementsprechend wäre eine kostengünstigere, leichter verfügbare Option wie das MUS

eine gute Alternative. Das MUS hat eine wesentlich höhere Auflösung als konventionelle Ultraschallgeräte. Bisher publizierte Daten dazu weisen auf eine Erhöhung der Tumordetektionsrate im Vergleich zur systematischen Biopsie hin und zeigen eine Sensitivität ähnlicher derer der mpMRT sowie eine erhöhte Genauigkeit der mpMRT Fusionsbiopsie wenn diese mit dem MUS kombiniert wird [30,35,72]. Können unsere Daten bestätigt werden, hätte das einen erheblichen Einfluss auf den aktuell empfohlenen Diagnosepfad des Prostatakarzinom, welcher komplett überarbeitet werden müsste.

#### **4.4. Die präoperative Gamma-Glutamyltransferase ist ein unabhängiger Prognosemarker beim Nierenzellkarzinom**

Sebastian L. Hofbauer, Kathrin I. Stangl, Michela de Martino, Ilaria Lucca, Andrea Haitel, Shahrokh Shariat and Tobias Klatter. *Pretherapeutic gamma-glutamyltransferase is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma*. Br J Cancer 2014 Oct; <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.450>

Nierenzellkarzinome machen mehr als 90% aller Nierentumore aus. Ca. 20% der Patient\*innen präsentieren sich bei Diagnose bereits im metastasierten Stadium, weitere 20% entwickeln Fernmetastasen nach kurativer Therapie. Zur genaueren Einschätzung von Rezidiv- und Progressionsrisiko wurden bereits Modelle mit mehreren Variablen vorgestellt, darunter der SSIGN Score oder der UISS Score, welche primär pathologische Variablen wie T Stadium, Grading oder Tumornekrose beinhalten. Daneben existiert der in urologischen Praxis etablierte IMDC Score zur Prognoseeinschätzung beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Dieser Score berücksichtigt vorwiegend etablierte Blutwerte wie Hämoglobin, Calcium, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl.

Die Gamma-Glutamyltransferase scheint neben ihrer Verwendung als Routinemarker für hepatobiliäre Erkrankungen eine wichtige Rolle bei Tumorentstehung und Progression sowie bei der Metabolisierung von Gluthation zu spielen. Gluthation wiederum ist ein elementares Antioxidans welches reaktive Sauerstoffspezies und freie Radikale neutralisiert. Sowohl die GGT als auch Gluthation zeigen sich regelhaft erhöht bei oxidativem Stress. Letztendlich konnte die GGT als Prognosemarker bei unterschiedlichen Tumorentitäten bereits nachgewiesen werden. Die vorliegende Arbeit sollte nun klären, ob nach kurativer Therapie, in diesem Falle Tumornephrektomie, die GGT zur Rezidiv- oder Prognoseeinschätzung herangezogen werden kann.

Das Studienkollektiv setzte sich aus 921 Patient\*innen zusammen, welche eine Tumornephrektomie in der Zeit zwischen 1998 und 2013 an der Universitätsklinik für Urologie der medizinischen Universität Wien erhielten. Retrospektiv wurden neben klinischen und pathologischen Parametern auch die präoperative GGT erhoben. Überlebenszeitanalysen erfolgten mit Cox Proportional-Hazards Modellen sowohl mit der GGT als kontinuierlicher als auch kategorialer Variable. Die Anpassungsgüte wurde mit dem Konkordanz-Index berechnet. Zuletzt wurde der klinische Nutzen durch eine Entscheidungskurven-Analyse bestimmt.

Die mediane präoperative GGT war 25 UI<sup>-1</sup>. Die GGT war positiv assoziiert mit dem T ( $p < 0,001$ ), N ( $p = 0,006$ ) und M Stadium ( $p < 0,001$ ), dem Fuhrman Grade ( $p < 0,001$ ) sowie dem Vorhandensein von Tumornekrose ( $p < 0,001$ ). Eine Erhöhung der GGT um 10 UI<sup>-1</sup> war assoziiert mit der Erhöhung der Sterbewahrscheinlichkeit um 4 % (HR 1,04,  $p < 0,001$ ). Anhand einer Entscheidungsbaumanalyse wurde die GGT in vier Prognosegruppen kategorisiert: normal niedrig ( $< 17,5$  UI<sup>-1</sup>), normal hoch (17,5 bis  $< 34,4$  UI<sup>-1</sup>), erhöht (34,5 bis  $< 181,5$  UI<sup>-1</sup>) und stark erhöht ( $\geq 181,5$  UI<sup>-1</sup>). Im multivariaten Modell waren sowohl die kontinuierliche als auch die kategoriale GGT unabhängige Prognosefaktoren und erhöhten die Diskrimination der jeweiligen Prognosemodelle.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die prätherapeutische GGT ein neuer unabhängiger Prognosemarker bei Patient\*innen mit Nierenzellkarzinom ist. Die Einteilung der Patient\*innen in Prognosegruppen basierend auf der GGT könnte für die Beratung, die Anpassung der Überwachung, die individuelle Behandlungsplanung und das Design klinischer Studien verwendet werden.

#### **4.5. Der präoperative „Prognostic Nutritional Index“ (PNI) ist ein unabhängiger Prognosemarker bei Patient\*innen mit einem Nierenzellkarzinom**

Sebastian L. Hofbauer, Allan J. Pantuck, Michela de Martino, Ilaria Lucca, Andrea Haitel, Shahrokh F. Shariat, Arie S. Belldegrun, Tobias Klatter. *The preoperative prognostic nutritional index is an independent predictor of survival in patients with renal cell carcinoma.* Urol Oncol. 2015 Feb; <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.08.005>

Die genaue postoperative Prognosestellung beim Nierenzellkarzinom ist für die weitere Planung der Nachsorge, adjuvanter Therapie oder Studienplanung unabdingbar. Ein potentiell neuer Prognoseindex ist der von Onodero et al. vorgestellte Prognostic Nutritional Index. Dieser wird auf Basis des Serumalbumins sowie der Lymphozytenanzahl berechnet und soll ein Indikator für den Ernährungs- sowie Immunstatus sein. Ursprünglich wurde dieser Marker von Onodero et al. zur Evaluation von postoperativen Komplikationen nach gastrointestinalen Tumoroperationen entwickelt. Im Verlauf kristallisierte sich heraus, dass der PNI auch mit dem Gesamtüberleben assoziiert war. In Folge konnte für zahlreiche Tumorentitäten gezeigt werden, darunter dem hepatozellulären Karzinom, Pankreaskarzinom, kolorektales Karzinom, Magenkarzinom und dem Pleuramesotheliom, dass der PNI ein unabhängiger Prognosefaktor ist. Basierend auf diesen Erkenntnissen haben wir die Hypothese aufgestellt, dass der PNI auch als Prognosemarker für das Nierenzellkarzinom fungieren könnte.

Retrospektiv wurde von insgesamt 1.344 Patient\*innen, die sich einer radikalen Nephrektomie oder einer Nierenteilresektion aufgrund eines Nierenzellkarzinoms an der medizinischen Universität Wien bzw. der University of California in Los Angeles unterzogen, der PNI bestimmt. Assoziationen des PNIs mit tumorspezifischem Überleben wurden mittels uni- und multivariater Cox Regressionsanalyse ermittelt und die Diskrimination der Modelle anhand des C-Index kalkuliert.

Die finale Kohorte bestand aus 892 Männern (66,4%) und 452 Frauen (33,6%), wobei 938 Patient\*innen (69,8%) eine radikale Nephrektomie und 406 (30,2%) eine partielle Nephrektomie erhielten. Das mediane postoperative Follow-up betrug 40 Monate. Ein niedriger PNI war korreliert mit einem schlechterem ECOG performance status ( $p < 0,001$ ), höherem T-Stadium ( $p < 0,001$ ) sowie Lymphknoten- ( $p < 0,001$ ) und Fernmetastasierung ( $p < 0,001$ ). Entsprechend war der PNI signifikant mit dem Überleben assoziiert wobei jede Erhöhung des PNI um einen Punkt das Risiko, am Nierenzellkarzinom zu versterben um 7% verringerte ( $HR=0,93$ ,  $p < 0,001$ ). Und auch beim rezidivfreien Überleben zeigte sich ein

signifikanter Zusammenhang zwischen sinkendem PNI und kürzerem rezidivfreiem Überleben ( $p=0,015$ ). Im multivariaten Modell, welches ECOG Status, das T, N und M Stadium sowie das Grading einschloss, war der PNI ebenfalls ein unabhängiger Prognosefaktor und erhöhte die Diskrimination des Modells um 0,4% ( $HR=0,97$ ,  $p<0,001$ ). Nachdem klinische Entscheidungsfindung häufig von Grenzwerten abhängig ist, haben wir zusätzlich den PNI als kategoriale Variable definiert und auch hier zeigte sich der PNI als unabhängiger Prognosemarker im multivariaten Modell ( $HR=0,67$ ,  $p<0,001$ ).

Schlussfolgernd konnten wir hier zeigen, dass der PNI ein unabhängiger Prognosemarker bei Nierenzellkarzinom ist, der etablierte Prognosemodelle verbessern kann und potentiell als zusätzlicher Marker für Therapie- und Nachsorgeplanung sowie zur Studienplanung eingesetzt werden kann.



## 5. Diskussion

### 5.1. Optimierung der Diagnose uroonkologischer Tumore am Beispiel des Prostatakarzinoms

Die mpMRT der Prostata hat sich als wesentliche und bereits in verschiedenen Leitlinien empfohlene Modalität bei der Diagnose des Prostatakarzinoms etabliert [73,74]. Der zur standardisierten Auswertung von mpMRTs der Prostata entwickelte PI-RADS Score erfuhr 2015 eine Überarbeitung [75]. Hiernach zeigten erste Arbeiten eine im Vergleich zur ersten PI-RADS Version schlechtere Performance. So wurden Tumordetektionsraten bei PI-RADS 4 Läsionen von 30-39% für alle Prostatakarzinome und 21-22% für klinisch signifikante Prostatakarzinome (Gleason Score  $\geq 3+4$ ) berichtet [66,67]. Dies waren überraschend geringe Detektionsraten, insbesondere da ein Score von 4 als „ein klinisch signifikantes Karzinom ist wahrscheinlich vorhanden“ definiert ist. Nach Ansicht dieser Autoren sind die niedrigen Tumordetektionsraten auf eine unzureichende Abstufung nach der Größe der Läsion bei der neuen Version verantwortlich. So werden beispielsweise Läsionen von 3mm und 14mm gleich gewichtet werden.

Ziel unserer ersten Arbeit war die Überprüfung der zweiten PI-RADS Version innerhalb unseres Patientenkollektivs. Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Arbeiten zeigten sich bei uns aber deutlich höhere Tumordetektionsraten für PI-RADS 4 Läsionen mit 72% für alle Prostatakarzinome und 47% für klinisch signifikante Prostatakarzinome. Zur Überprüfung der Hypothese der oben genannten Autoren, wonach die unzureichende Abstufung der Größe der Läsionen für die schlechte Performance verantwortlich war, klärten wir als erstes, ob die Größe der Läsionen mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms assoziiert war. Es wäre zu erwarten, dass kleinere Läsionen bei der Zielbiopsie schwieriger zu treffen sind und daher tendenziell eine geringere Detektionsrate aufweisen. Wir konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Größe der PI-RADS 4 Läsion und der Rate an Prostatakarzinomen nachweisen. Allerdings waren jene Prostaten mit einer PI-RADS 4 Läsion und einem klinisch signifikantem Prostatakarzinom signifikant kleiner als jene mit PI-RADS 4 Läsion und keinen klinisch signifikantem Prostatakarzinom. Das deutet wiederum darauf hin, dass bei größeren Prostaten die Läsion bei der Biopsie signifikant häufiger nicht korrekt getroffen wurde. Neben der niedrigen Detektionsraten für PI-RADS 4 Läsionen wurden zudem unterschiedliche Detektionsraten zwischen peripherer und zentraler Zone berichtet. Auch dies konnten in unserer Kohorte nicht bestätigt werden. Bei uns zeigten sich

für PI-RADS 4 Läsionen in der peripheren und der zentralen Zone ähnliche Tumordetektionsraten, wobei anzumerken ist, dass bei uns die Anzahl der Patienten mit PI-RADS 4 Läsionen in der zentralen Zone der Prostata relativ gering war.

Eine Limitation unter der ersten Version der PI-RADS Klassifikation war, dass eine relevante Anzahl an Prostatakarzinomen regelmäßig nur mit der systematischen Biopsie diagnostiziert wurden. Die Gründe hierfür könnten entweder in der unzureichenden mpMRT bzw. deren Auswertung oder in der mangelhaften Durchführung der Zielbiopsie selbst liegen. Jedenfalls wurden unter PI-RADSV1 16,5% - 19% aller Prostatakarzinome und 4% - 18% aller klinisch signifikanten Prostatakarzinome durch die alleinige Zielbiopsie nicht diagnostiziert [76–80]. Leider scheint sich dies auch mit der zweiten PI-RADS Version nicht geändert zu haben. In unserer Kohorte wurden 13% aller klinisch signifikanten und 16% aller Prostatakarzinome durch die alleinige Zielbiopsie nicht korrekt diagnostiziert. Das betraf häufiger Läsionen mit niedrigerer PI-RADS Klassifikation, trat aber auch bei PI-RADS 5 Läsionen auf. Wir sind daher nach wie vor der Meinung, dass auf die systematische Biopsie trotz Zielbiopsie aktuell nicht verzichtet werden kann.

Im Rahmen unserer zweiten Arbeit beschäftigten wir uns mit einem neuartigen, hochauflösendem Ultraschall Gerät, welches verlässlich Prostatakarzinome darstellen soll, und untersucht, ob die Hinzunahme des Gerätes zum mpMRT Diagnostikpfad einen zusätzlichen Nutzen bringt. Wie bereits erwähnt konnte gezeigt werden, dass die mpMRT klinisch signifikante Prostatakarzinome zuverlässig erkennt und damit die Tumordetektionsrate erhöhen kann. Die Durchführung einer mpMRT im Rahmen der Prostatakrebsdiagnostik wurde daher als Empfehlung in zahlreiche nationale und internationale Leitlinien aufgenommen. Limitierende Faktoren sind vor allem die Verfügbarkeit und die entstehenden Kosten. Zudem weist die mpMRT der Prostata eine relativ hohe Intraobserver-Variabilität von 0,20-0,45 auf und lässt sich bei Prostatitis, benigner Prostatahyperplasie oder Fibrose nur eingeschränkt beurteilen [81].

Das von der Firma Exact Imaging entwickelte und uns zur Verfügung gestellte Ultraschallgerät ExactVu™ liefert bei einer Frequenz von 29 MHz eine Auflösung von 70µm, welche dem Durchmesser eines typischen Drüsenganges der Prostata entspricht. Im Vergleich dazu arbeiten konventionelle Ultraschallgeräte mit einer Auflösung von 200µm bei einer Frequenz von 9-12 MHz. In mehreren kleinen Studien konnte bereits das Potential des Ultraschalles bei der Diagnose von Prostatakarzinomen nachgewiesen werden [29–32]. Lughezzani und Kolleg\*innen zeigten in einer mpMRT positiven Kohorte etwa eine

Sensitivität des Ultraschalls von 94 % und eine Tumordetektionsrate von 54 % für alle Prostatakarzinome sowie 34 % für klinisch signifikante Prostatakarzinome [29]. Bei Übereinstimmung von MUS und mpMRT Läsion wurde in 45 % ein Prostatakarzinom und in 39 % ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gefunden. Im Vergleich dazu zeigte sich in unserer Studie bei Übereinstimmung von MUS und mpMRT in 58 % ein Prostatakarzinom und in 46 % ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom, wobei diese höheren Raten möglicherweise durch eine generell höhere Tumordetektionsrate von 71 % erklärt werden können.

Die Hinzunahme vom MUS zum mpMRT Diagnostikpfad hatte folgende zusätzliche Vorteile: Bei 17 (11%) Patienten führte die gezielte Biopsie mittels MUS zu der Diagnose eines high risk Prostatakarzinoms (ISUP  $\geq$  4, Gleason Score  $\geq$  8). Hingegen zeigte sich ohne Einsatz des MUS entweder ein Prostatakarzinom mit einem ISUP  $<$  4 oder bei 12 (8%) dieser Patienten gar kein Prostatakarzinom. Daneben stellt sich die Frage, ob die systematische Biopsie notwendig ist. In unserer vorherigen Arbeit zeigten wir, dass die alleinige mpMRT Zielbiopsie 13 % der klinische signifikanten Prostatakarzinome nicht korrekt diagnostiziert. In der aktuellen Arbeit zeigte sich, dass bei alleiniger Zielbiopsie, also mpMRT plus MUS, lediglich bei 5 (3 %) Patienten ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nicht erkannt wurde und nur mit der systematischen Biopsie nachgewiesen werden konnte. Dadurch konnten wir zeigen, dass die Ergänzung des MUS zum gegenwärtigen Biopsieprotokoll einen zusätzlichen Nutzen bei der Detektion von Prostatakarzinomen bringt. Darüber hinaus scheint ein neues Biopsieprotokoll, das ausschließlich gezielte Biopsien umfasst und auf systematische Biopsien verzichtet, denkbar.

Die mpMRT unterliegt, wie weiter oben erwähnt, gewissen Limitationen bei der Verfügbarkeit, der urologischen Expertise und durch die dabei entstehenden vergleichsweise hohen Kosten [82]. Darüber hinaus besteht bei der Durchführung der mpMRT eine relevante Variabilität aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Magnetstärken und der Bewegung des Patienten während der Untersuchung [81]. Im Gegensatz dazu ist das MUS kostengünstiger, in der Regel leichter verfügbar und die Verwendung eines Ultraschallgeräts für die gezielte Biopsie ist ohnehin erforderlich. Zusätzlich könnte auf eine ergänzende radiologische Beurteilung verzichtet werden, wodurch auch an dieser begrenzten Ressource eingespart werden könnte. Diese Aspekte verdeutlichen, dass ein Diagnosepfad ohne mpMRT durchaus vorteilhaft sein könnte.

Daher planen wir als nächsten Schritt eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zwischen dem MUS und der mpMRT für gezielte Prostatabiopsien. In dieser Studie wurden Patienten im Alter

zwischen 40 und 75 Jahren mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom an drei Zentren zwischen Januar und Dezember 2019 eingeschlossen. Vor der Biopsie erhielten alle Patienten eine 3-Tesla mpMRT der Prostata. Die durchführende Urologin bzw. Urologe waren zu diesem Zeitpunkt noch geblindet gegenüber dem Ergebnis der mpMRT und führten eine systematische Befundung der Prostata mit dem MUS durch. Anschließend erfolgte die Entblindung und die Durchführung der gezielten und systematischen Biopsien. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde so definiert, dass zumindest 50% des Sensitivitätsgewinns durch die Hinzunahme der mpMRT zur systematischen Biopsie erzielt wird. Der Sensitivitätsgewinn wurde basierend auf den Daten der PROMIS-Studie festgelegt, die die diagnostische Genauigkeit der systematischen Biopsie und der mpMRT der Prostata im Vergleich zu einem Referenztest untersuchte [21]. Der Referenztest war eine Sättigungsbiopsie, bei der alle 5 mm eine Gewebeprobe entnommen wurde, um das histologische Präparat der gesamten Prostata bestmöglich anzunähern. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde auf 0,8 festgelegt, und basierend darauf wurde die erforderliche Kohortengröße auf 198 Patienten berechnet.

Basierend auf diesen Annahmen konnten wir zeigen, dass das MUS im Rahmen dieses Diagnosepfads der mpMRT nicht unterlegen war ( $p = 0,023$ ). Durch die MUS Zielbiopsie wurden 58 von 79 (73%) klinisch signifikanten Prostatakarzinomen diagnostiziert, während es bei der mpMRT Zielbiopsie 60 von 79 (76%) waren. In Kombination mit der systematischen Biopsie zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Modalitäten ( $p = 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Insgesamt wurden 7 von 79 (9%) klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nur durch die mpMRT-Zielbiopsie erkannt und von den beiden anderen Modalitäten, MUS Zielbiopsie und systematischer Biopsie, übersehen. Drei dieser Läsionen waren anterior lokalisiert, von denen wiederum zwei in der Transitionalzone. Die Interpretation der Transitionalzone der Prostata war zu dem Zeitpunkt der Studie noch kein Bestandteil der PRI-MUS Klassifikation, welche auf Basis von Läsionen in der peripheren Zone entwickelt wurde. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Interpretation dieser Zone mit dem MUS durch eine inhomogene Transitionalzone mit gutartigen Prostata-Adenomknoten oder Kalzifikationen mit dorsaler Schallauslöschung erheblich erschwert wird. Allerdings hat auch die mpMRT Schwierigkeiten bei solchen benignen Veränderungen und weist eine höhere Rate an falsch positiven Befunden in dieser Region auf [83]. Das MUS hat seinerseits 5 klinisch signifikante Tumore diagnostiziert, die von den anderen beiden Modalitäten nicht erkannt wurden. Diese Läsionen befanden sich alle in der peripheren Zone.

Zusammenfassend war das die erste prospektive multizentrische Studie zum Vergleich von MUS und mpMRT beim Diagnosepfad des Prostatakarzinoms. Wir konnten zeigen, dass unter bestimmten Annahmen das MUS der mpMRT bei der Diagnose von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nicht unterlegen ist. Wenn dieses Ergebnis in weiteren Studien bestätigt werden kann, muss der aktuelle Diagnosepfad in Hinblick auf Kosten und Komplexität komplett überdacht werden.

## **5.2. Optimierung der Prognose uroonkologischer Tumore am Beispiel des Nierenzellkarzinoms**

Etwa 15 - 30 % der kurativ behandelten Patient\*innen mit Nierenzellkarzinom erleiden ein Rezidiv oder entwickeln Metastasen [84]. Die Identifizierung dieser Patien\*innen spielt eine entscheidende Rolle bei der weiteren klinischen Entscheidungsfindung, wie beispielsweise der Nachsorgeplanung, der Frage nach dem Beginn einer systemischen Therapie oder dem Einschluss in Studien. Dafür kann man aktuell Patient\*innen anhand vorhandener klinischer Parameter bestmöglich klassifizieren oder versuchen, neue Marker zu etablieren. Die alleinige Verwendung der TNM-Klassifikation liefert hier nur unzureichend genaue Informationen [85]. Die Forschung an Prognosemarkern und -modellen hat daher beim Nierenzellkarzinom fast schon Tradition. Im postoperativen, nicht metastasierten Setting werden beispielsweise der UISS- oder der SSIGN-Score verwendet [53,54]. Hier werden für die Einteilung in Risikogruppen neben der TNM Klassifikation bei beiden zusätzlich das pathologische Grading (Fuhrman-Grad), beim UISS der Allgemeinzustand (ECOG Performance Status) sowie die Tumorgöße und beim SSIGN Score Tumornekrose berücksichtigt. Für den UISS wurde in einer weiteren Publikation ein Nachsorgeschema basierend auf den Risikogruppen entworfen [86]. Neben der Nachsorge können Prognosemodelle auch zur Risikostratifizierung für adjuvante Therapien oder zur Verwendung als Einschluss- oder Gruppierungskriterien in Studien herangezogen werden. In den letzten Jahren fanden Prognosemodelle insbesondere für Studien beim metastasierten Nierenzellkarzinom vermehrt Anwendung. Neben dem Motzer-Score waren hier vor allem die IMDC-Kriterien von Bedeutung, die bei der aktuellen Therapieplanung des metastasierten Nierenzellkarzinoms berücksichtigt werden müssen [57,58].

In unserer ersten Arbeit untersuchten wir die Hypothese, ob die Gamma-Glutamyltransferase, die bei verschiedensten Tumorentitäten erhöht ist [87–89] beim Nierenzellkarzinom als Prognosemarker verwendet werden kann. Die GGT dürfte neben ihrer Funktion als Routinemarkers für hepatobiliäre Erkrankungen eine wichtige Rolle bei der

Entstehung und dem Progress von Tumorerkrankungen spielen [90,91]. Sie ist ein membrangebundenes Enzym und beteiligt sich an der Stoffwechselregulation von Glutathion, einem wichtigen Antioxidans im menschlichen Körper [92]. Sowohl die GGT als auch Glutathion sind bei oxidativem Stress regelmäßig erhöht [93,94]. Glutathion wurde zudem mit dem Wachstum von Tumoren in Verbindung gebracht und stellt den Zellen zusätzliche große Mengen an Zystein zur Verfügung. Zystein ist wiederum für die Proteinsynthese essentiell, was insbesondere bei schnell teilenden Zellen, wie Tumorzellen, von Bedeutung ist [95].

Unsere Patient\*innen-Kohorte bestand aus 921 Patient\*innen, die sich an der Medizinischen Universität Wien in kurativer Absicht einer Nierentumoroperation unterzogen haben. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen hoher GGT und kürzerem Überleben. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in zwei multivariaten Modellen, in denen der SSIGN- und der UISS-Score als Basismodelle verwendet wurden. Zur Evaluation des klinischen Nutzens berechneten wir die Diskriminierung für die beiden Modelle anhand des Concordance Index. In beiden Fällen, beim SSIGN und UISS Score, kam es durch Hinzunahme von GGT zu einer kleinen aber statistisch signifikanten Erhöhung der Diskriminierung. Ob diese Erhöhung auch positive Auswirkungen auf die klinische Entscheidungsfindung hat, führten wir abschließend eine Decision Curve Analysis durch. Diese von Andrew J. Vickers entwickelte statistische Methode soll die Leistung verschiedener diagnostischer oder prädiktiver Modelle bewerten und damit vergleichbar machen [65]. Dabei werden sowohl potenzielle Vorteile (True Positives) als auch Nachteile (False Positives) der Verwendung eines bestimmten Modells in einem klinischen Kontext berücksichtigt und ein grafisches Bild des Nettonutzens (Net Benefit) jedes Modells für verschiedene Schwellenwahrscheinlichkeiten (Threshold Probabilities) erstellt. In unserem Modell konnten wir durch Hinzunahme der GGT über sämtliche Krankheitswahrscheinlichkeiten einen klinischen Nettonutzen zeigen. Das bedeutet, dass das Prognosemodell für die meisten klinischen Fragestellungen, wofür auch immer es genutzt werden mag, verbessert wird.

In der darauffolgenden Arbeit widmeten wir uns dem sogenannten „Prognostic nutritional index“. Der Index setzt sich zusammen aus Serumalbumin und Lymphozytenzahl und soll ein Marker für den Entzündungs- und Ernährungsstatus einer Patientin/eines Patienten sein [96]. Als Ratio dafür dient zum einen, dass Tumore durch Entzündungsprozesse, welche etwa Wachstumsfaktoren, Angiogenesefaktoren oder auch extrazelluläre Matrixenzyme bereitstellen, in ihrem Mikroenvironment unterstützt werden [97]. Basierend darauf konnte bei mehreren etablierten laborchemischen Entzündungsparametern, wie dem C-reaktiven

Protein oder Lymphozytenzahl eine Verbindung mit der Prognose bei verschiedenen Tumorentitäten festgestellt werden [98,99]. Zudem dürften Tumore ausgeprägte katabole Prozesse einleiten und wahrscheinlich damit zu einem mangelernährten Zustand führen, wofür Album als Marker beim PNI dienen soll [100,101]. Ein höherer PNI-Wert wird als günstiger angesehen und deutet auf einen besseren Ernährungs- sowie Immunstatus hin.

Für diese Studie konnten wir unsere Patient\*innen-Kohorte um eine weitere Kohorte der University of California - Los Angeles, die von einer Forschungsgruppe um Allen Pantuck bereitgestellt wurde, erweitern. Die finale Kohorte bestand aus 1.344 Patient\*innen, die sich in kurativer Absicht einer Nierentumoroperation unterzogen. In der univariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen höherem PNI und besserem Gesamtüberleben. Nachdem klinische Entscheidungsfindung gerade bei Laborparametern häufig abhängig von Grenzwerten ist, wollten wir auch für den PNI einen Grenzwert definieren. Allerdings haben wir uns entschieden, nicht den initial von Nozoe et al. [102] festgelegten und von mehreren darauffolgenden anderen PNI-Studien verwendeten Grenzwert von 45 zu verwenden [103–105]. Dieser Ansatz erschien uns willkürlich und möglicherweise nicht korrekt für unsere spezifische Kohorte oder Tumorentität. Stattdessen wählten wir jenen Grenzwert, der in der univariablen Analyse die größte Diskriminierung des Modells zeigte, was in unserem Fall 48 war. Interessanterweise stimmte dieser Wert mit dem Grenzwert von Migita et al. überein, die den PNI als Prognostischen Marker in der Kohorte mit Magenkarzinom-Patient\*innen untersuchten [106]. Sie ermittelten den Grenzwert dabei über eine ROC-Kurven-Analyse.

Wir hatten nun zwei PNI Variablen definiert, den kontinuierlichen und den kategorialen PNI. Beide Variablen waren auch in den multivariaten Modellen statistisch signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert. Analog zu unserer Arbeit mit der Gamma-Glutamyltransferase als Prognosefaktor berechneten wir die Diskriminierung der multivariaten Modelle anhand des Concordance Index und konnten erneut zeigen, dass eine Hinzunahme sowohl des kontinuierlichen sowie kategorialen PNIs zu verbesserten Aussagekraft führten. Aufgrund dieser Ergebnisse schlussfolgerten wir, dass der PNI eine sinnvolle Ergänzung für die Nachsorgeplanung, Patient\*innenberatung und Studienplanung darstellen kann.

## 6. Zusammenfassung

Krebs ist bestimmt eine der größten Geißeln unserer Zeit, die sich in den Industrienationen mit steigender Tendenz zur zweithäufigsten Todesursache entwickelt hat. Eine nicht unwesentliche Ursache dafür ist zweifellos die wachsende Lebenserwartung. Die Krebsforschung ist ein breites Forschungsgebiet, das sich mit der Erforschung von Ursachen, Prävention, Erkennung und Behandlung von Krebs beschäftigt. Es umfasst eine Vielzahl von Disziplinen und Techniken und das wesentliche Ziel besteht wohl darin, unser Verständnis von Krebs zu verbessern und bessere Strategien für Prävention, Erkennung und Behandlung zu entwickeln, um letztendlich bessere Ergebnisse für Krebspatient\*innen zu erzielen.

Die mpMRT hat einen enormen Beitrag zur Verbesserung der Erkennung von Prostatakrebs geleistet. Unser kleiner Beitrag dazu war die Kontrolle der weiterentwickelten PI-RADS Klassifikation. Der Score wurde initial 2012 vorgestellt um ein standardisiertes Berichtssystem für die mpMRI der Prostata zu schaffen. Im Jahr 2015 erfolgte die Veröffentlichung der zweiten Versionen die noch klarere und objektvierbarere Bewertungskriterien enthalten sollte. An dieser Stelle haben wir nachgewiesen, dass die eher schlechten klinischen Daten zur zweiten Version des Bewertungssystems für unsere Kohorte nicht zutrafen und führten so eine Validierung des überarbeiteten Bewertungssystems durch. In unserer nächsten Arbeit haben wir durch die Integration eines neuartigen, hochauflösenden Ultraschalls in den Diagnosepfad des Prostatakarzinoms einen zusätzlichen klinischen Nutzen erzielt. Dank dieses Ultraschallgeräts konnten wir die Prostata in Echtzeit visualisieren und suspekte Läsionen noch gezielter biopsieren. Dies führte zu einer Steigerung der Tumordetektionsrate im Vergleich zur alleinigen mpMRT Fusionsbiopsie. Abschließend konnten wir in unserer dritten Arbeit zeigen, dass ein Diagnosepfad nur mit dem MUS und ohne mpMRT dem mpMRT-Diagnosepfad zumindest nicht unterlegen war. Falls sich diese Ergebnisse bestätigen, wäre eine Diagnosepfad ohne mpMRT denkbar, was erhebliche Auswirkungen auf Kosten und Verfügbarkeit der gezielten Prostatabiopsie hätte.

Nach der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit dem Erkennen von Tumorerkrankungen beschäftigten wir uns weiter mit der Vorhersage des klinischen Verlaufs von Tumorerkrankungen am Beispiel des Nierenzellkarzinoms. Neben der reinen Information zur Prognose liefern Prognosemarker wertvolle Daten für die weitere klinische Entscheidungsfindung. Das betrifft die Planung der weiterten Therapie etwa im Rahmen



einer adjuvanten Chemotherapie nach Operation, das weitere Tumornachsorgeschema oder etwa den Einschluss in Studien. Beim metastasierten Nierenzellkarzinom beispielsweise werden für die Planung der unterschiedlichen Systemtherapien und auch zur Studienplanung routinemäßig klinische Parameter wie u.a. der ECOG Performance Status, der Hämoglobinwert, der Kalziumspiegel oder die Thrombozytenzahl verwendet.

Im Rahmen unserer ersten Arbeit zum Nierenzellkarzinom konnten wir nachweisen, dass die Gamma-Glutamyltransferase, die neben ihrer Funktion als Routinemarker für hepatobiliäre Erkrankungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Progress von Tumorerkrankungen spielt, signifikant mit dem Überleben assoziiert war. Die Hinzunahme der GGT erhöhte die Diskriminierung von etablierten Prognosemodellen und führte zu einer Erhöhung des klinischen „net benefit“ dieser. In der zweiten Arbeit konnten wir zeigen, dass der Prognostic Nutritional Index ebenfalls signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert war. Der PNI setzt sich zusammen aus Serumalbumin und der Gesamtlymphozytenzahl und soll ein Maß zur Bewertung des Ernährungs- und Immunstatus einer Patientin/ eines Patienten sein.

Insgesamt trugen unsere Arbeiten zur Verbesserung von Diagnose und Prognose von Krebserkrankungen bei. Bei der Diagnose wirkten wir bei Weiterentwicklung der PI-RADS Klassifikation für die mpMRT der Prostata mit. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass durch Integration eines neuartigen, hochauflösenden Ultraschalls in den Diagnosepfad des Prostatakarzinoms auf die mpMRT eventuell verzichtet werden könnte. Zuletzt identifizierten wir die Gamma-Glutamyltransferase und den Prognostic Nutritional Index als relevante Prognosemarker beim Nierenzellkarzinom, welche zur Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung beitragen können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html), Zugriffsdatum 21.02.2023.
2. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112(Suppl 1):S92–107.
3. Tan SY, Tatsumura Y. George papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the pap smear. *Singapore Med J*. 2015 Oct 1;56(10):586–7.
4. Fletcher SW. Breast cancer screening: A 35-year perspective. *Epidemiol Rev*. 2011 Jul 1;33(1):165–75.
5. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*. 2008 Jan 1;101(1):5–10.
6. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. *J Urol*. 1962 Mar 1;87(3):475–8.
7. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil*. 1970;22(3):573–4.
8. 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*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
9. National Cancer Institute. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - NCI, <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>, Zugriffsdatum 07.04.2023. 2023.
10. Dance A. Cancer immunotherapy comes of age | Science | AAAS. *Australasian Biotechnology*. 2017. p. 38–40.
11. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524–48.
12. 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*. 2015 Oct 1;137(7):1749–57.
13. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: A meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1894–903.
14. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003 Jun;91(9):789–94.
15. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci*. 2004 Jan;95(1):65–71.
16. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jan 11;11(2).

17. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The Role of Increasing Detection in the Rising Incidence of Prostate Cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995 Feb 15;273(7):548–52.
18. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018 Mar 6;319(9):883–95.
19. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2018 Mar 1;16(2):149–54.
20. 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.* 2015 Sep;68(3):438–50.
21. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815–22.
22. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;
23. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. 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.* 2019 Jan 1;20(1):100–9.
24. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;75(4):570–8.
25. L. Klotz. Can high resolution micro-ultrasound replace MRI in the diagnosis of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):419–23.
26. Muller BG, Shih JH, Sankineni S, Marko J, Rais-Bahrami S, George AK, et al. Prostate cancer: Interobserver agreement and accuracy with the revised prostate imaging reporting and data system at multiparametric mr imaging1. *Radiology.* 2015 Dec 1;277(3):741–50.
27. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr 10;22(4):746–57.
28. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):16–40.
29. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(3):329–32.
30. Abouassaly R, Klein EA, El-Shefai A, Stephenson A. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. *World J Urol.* 2020;38(5):1201–6.

31. Rohrbach D, Wodlinger B, Wen J, Mamou J, Feleppa E. High-Frequency Quantitative Ultrasound for Imaging Prostate Cancer Using a Novel Micro-Ultrasound Scanner. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jul 1;44(7):1341–54.
32. Claros OR, Tourinho-Barbosa RR, Fregeville A, Gallardo AC, Muttin F, Carneiro A, et al. Comparison of Initial Experience with Transrectal Magnetic Resonance Imaging Cognitive Guided Micro-Ultrasound Biopsies versus Established Transperineal Robotic Ultrasound Magnetic Resonance Imaging Fusion Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol*. 2020;203(5):918–23.
33. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. 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*. 2016;196(2):562–9.
34. Ghai S, Eure G, Fradet V, Hyndman ME, McGrath T, Wodlinger B, et al. 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*. 2016 Aug 1;196(2):562–9.
35. Wiemer L, Hollenbach M, Heckmann R, Kittner B, Plage H, Reimann M, et al. Evolution of Targeted Prostate Biopsy by Adding Micro-Ultrasound to the Magnetic Resonance Imaging Pathway. *Eur Urol Focus*. 2021;7(6):1292–9.
36. Hofbauer SL, Luger F, Harland N, Plage H, Reimann M, Hollenbach M, et al. A non-inferiority comparative analysis of micro-ultrasonography and MRI-targeted biopsy in men at risk of prostate cancer. *BJU Int*. 2022 May 1;129(5):648–54.
37. Fiebig J, Kraywinkel K. Epidemiology of renal cell carcinoma in Germany. *Onkologe*. 2019;
38. Moch H, Amin MB, Berney DM, Comp erat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022 Nov 1;82(5):458–68.
39. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma [Figure presented]. *Eur Urol*. 2019 Jan 1;75(1):74–84.
40. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: Lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*. 2018 Jan 1;28(1):62–79.
41. Port FK, Ragheb NE, Schwartz AG, Hawthorne VM. Neoplasms in Dialysis Patients: A Population-Based Study. *Am J Kidney Dis*. 1989;14(2):119–23.
42. Decker HJ. Hereditäre nierentumoren. Aktuelle aspekte zur genetischen beratung. *Medizinische Genet*. 2007;19(2):239–44.
43. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Montes SFP, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*. 2019 May 1;75(5):799–810.
44. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969;101(3):297–301.
45. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: A meta-analysis of case series studies. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):510–6.
46. Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 B).

47. Van Poppel H, Joniau S. Is Surveillance an Option for the Treatment of Small Renal Masses? *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1323–30.
48. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(6):2261–6.
49. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2873–82.
50. Teh BS, Bloch C, Doh L, Richardson S, Chiang S, Yeh P, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma (RCC) with image-guided stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Biomed Imaging Interv J.* 2007;3(1).
51. Smaldone MC, Egleston B, Hollingsworth JM, Hollenbeck BK, Miller DC, Morgan TM, et al. Understanding treatment disconnect and mortality trends in renal cell carcinoma using tumor registry data. *Med Care.* 2017;55(4):398–404.
52. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2013 Mar 5;108(4):901–7.
53. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1649–57.
54. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN score. *J Urol.* 2002 Dec 1;168(6):2395–400.
55. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: An international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3316–22.
56. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 1;20(23):4559–66.
57. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530–40.
58. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
59. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- $\alpha$  as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289–96.
60. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Négrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2011 Feb 1;22(2):295–300.
61. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International

- Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):141–8.
62. Karakiewicz PI, Sun M, Bellmunt J, Sneller V, Escudier B. Prediction of progression-free survival rates after bevacizumab plus interferon versus interferon alone in patients with metastatic renal cell carcinoma: Comparison of a nomogram to the Motzer criteria. *Eur Urol.* 2011 Jul;60(1):48–56.
  63. Bamias A, Tzannis K, Beuselinck B, Oudard S, Escudier B, Diosynopoulos D, et al. Development and validation of a prognostic model in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: A European collaboration. *Br J Cancer.* 2013 Jul 23;109(2):332–41.
  64. Food and Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>, Zugriffsdatum 25.05.23. 2016.
  65. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making.* Jan;26(6):565–74.
  66. Mertan F V., Greer MD, Shih JH, George AK, Kongnyuy M, Muthigi A, et al. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection. *J Urol.* 2016 Sep;196(3):690–6.
  67. Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, Mertan F V., Gaur S, Merino MJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):583–90.
  68. Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, de Visschere P, Fütterer JJ, Gandaglia G, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol.* 2019 Feb 12;37(2):243–51.
  69. Walz J. The “PROMIS” of Magnetic Resonance Imaging Cost Effectiveness in Prostate Cancer Diagnosis? *European Urology.* 2018. p. 31–2.
  70. Padhani AR, Haider MA, Villers A, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Detection: What We See and What We Miss. *European Urology.* 2019. p. 721–2.
  71. Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS. The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU Int.* 2019 Jan 1;123(1):82–90.
  72. Eure G, Fannery D, Lin J, Wodlinger B, Ghai S. Comparison of conventional transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and micro-ultrasound for visualizing prostate cancer in an active surveillance population: A feasibility study. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(3):E70–7.
  73. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol.* 2020;
  74. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN GUIDELINES® INSIGHTS: Prostate Cancer, Version 1.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2022 Dec 1;20(12):1288–98.
  75. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System, Version 2. *Rest Am Coll Radiol.* 2015;
  76. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for

- the diagnosis of prostate cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015 Jan 27;313(4):390–7.
77. Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol.* 2016 Apr 21;34(4):525–32.
  78. Brock M, Löppenber B, Roghmann F, Pelzer A, Dickmann M, Becker W, et al. Impact of real-time elastography on magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided biopsy in patients with prior negative prostate biopsies. *J Urol.* 2015 Apr;193(4):1191–7.
  79. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):562–70.
  80. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016 Mar 15;122(6):884–92.
  81. Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, et al. Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: A multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology.* 2016 Sep 1;280(3):793–804.
  82. Lughezzani G, Buffi NM, Lazzeri M. Diagnostic Pathway of Patients with a Clinical Suspicion of Prostate Cancer: Does One Size Fit All? *European Urology.* 2018. p. 400–1.
  83. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, Gaing B, Deng FM, Taneja SS. Transition zone prostate cancer: Revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *American Journal of Roentgenology.* 2015. p. W266–72.
  84. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022 Oct 1;82(4):399–410.
  85. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kappel-Kettner K, Groselj-Strele A, et al. Predictive ability of the 2002 and 2010 versions of the Tumour-Node-Metastasis classification system regarding metastasis-free, cancer-specific and overall survival in a European renal cell carcinoma single-centre series. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4 B).
  86. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005;174(2):466–72.
  87. Polterauer S, Hofstetter G, Grimm C, Rahhal J, Mailath-Pokorny M, Kohl M, et al. Relevance of gamma-glutamyltransferase--a marker for apoptotic balance--in predicting tumor stage and prognosis in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Sep;122(3):590–4.
  88. Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, Rahhal J, Hofstetter G, Bauer E-M, et al. Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. *Br J Cancer.* 2012 Apr 24;106(9):1551–5.
  89. Grimm C, Hofstetter G, Aust S, Mutz-Dehbalaie I, Bruch M, Heinze G, et al. Association of gamma-glutamyltransferase with severity of disease at diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2013 Aug 6;109(3):610–4.
  90. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in

- the preoperative metastatic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):798–9.
91. Simic T, Dragicevic D, Savic-Radojevic A, Cimbaljevic S, Tulic C, Mimic-Oka J. Serum gamma glutamyl-transferase is a sensitive but unspecific marker of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2007 Apr;14(4):289–93.
  92. Corti A, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. *Anticancer Res.* 2010 Apr;30(4):1169–81.
  93. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001 Aug;38(4):263–355.
  94. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta.* 2003 Jul 1;333(1):19–39.
  95. Hanigan MH, Ricketts WA. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma-glutamyl transpeptidase. *Biochemistry.* 1993 Jun 22;32(24):6302–6.
  96. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984 Sep;85(9):1001–5.
  97. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.
  98. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1241–7.
  99. Saroha S, Uzzo RG, Plimack ER, Ruth K, Al-Saleem T. Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. *J Urol.* 2013 Feb;189(2):454–61.
  100. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, GebSKI V, De Souza P, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2013 Jul 9;109(1):147–53.
  101. Ko K, Park YH, Lee JW, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Influence of nutritional deficiency on prognosis of renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2013 Oct;112(6):775–80.
  102. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional index: A tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today.* 2010 May;40(5):440–3.
  103. Pinato DJ, North B V, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer.* 2012 Apr 10;106(8):1439–45.
  104. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Fushiya N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2012 Sep 4;107(6):988–93.
  105. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg.* 2013 Nov;37(11):2688–92.
  106. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2647–54.



## 8. Danksagung

Als erstes möchte ich meinem ewigen Mentor, Doktorvater und Freund Tobias Klatte danken, ohne dem diese Habilitation nicht denkbar gewesen wäre.

Auch seiner Frau, Michela de Martino, gebührt mein herzlichster Dank für die lehrreiche und zugleich heitere Zeit im urologischen Forschungslabor der Medizinischen Universität Wien.

Meine Wiener Forschungsjahre wären aber ohne der Unterstützung von Shahrokh F. Shariat, dem Leiter der Universitätsklinik für Urologie in Wien, und seiner Inspiration nicht möglich gewesen. Dafür möchte ich mich bedanken.

Thorsten Schlomm danke ich herzlichst für die Möglichkeit zur Habilitation und Kurt Miller für Möglichkeit an seiner Klinik meine wissenschaftliche und klinische Arbeit fortzusetzen.

Hannes Cash und Laura Wiemer gebührt ebenso mein herzlichster Dank für die Einführung in die Fusionsbiopsie und das gemeinsame wissenschaftliche Aufarbeiten unserer zahllosen Prozeduren.

Hans Krause möchte ich für sein unaufhörliches Engagement für unsere empirische Forschung danken.

Bei den Mitgliedern der GeSRU Academics Forschungsgruppe Blasenkarzinom und hier insbesondere Serkan Dogan und Franz Dressler möchte ich mich vielmals für die tapfere wissenschaftliche Arbeit im Rahmen unserer Fragebogen-Projekte bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meiner Großmutter Lolla und meinem Vater, möchte ich ganze besonders großen Dank aussprechen. Ohne Ihre Unterstützung wäre diese Ausbildung niemals möglich gewesen.

Mein größter Dank gilt aber meiner Frau Janna sowie meinen beiden Kindern Hugo und Polly, die meine familienfeindlichen akademischen Bemühungen stets geduldet haben.

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

Berlin, 24.01.2024

Dr. med. univ. Sebastian Hofbauer, PhD