

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Unauffällige MRT bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom – Weiterer Verlauf und
Konsequenzen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Vanessa Miksch
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2022

1. Gutachterin: PD Dr. med. habil. Katharina Böhm

Tag der Promotion: 05. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung/Ziel der Dissertation.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.1.1 Prostatakarzinom – Häufigkeit der Erkrankung, globale Unterschiede und Risikofaktoren.....	1
1.1.2 Früherkennung des Prostatakarzinoms	2
1.1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	3
1.1.4 Behandlung des Prostatakarzinoms	4
1.1.5 mpMRT im Rahmen der Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms – Anforderungen und Chancen.....	4
1.2 Ziel	5
2 Literaturdiskussion	6
2.1 Rolle der mpMRT in der Prostatakarzinom-Früherkennung	6
2.1.1 Indikation (im Rahmen der Früherkennung).....	6
2.1.2 mpMRT der Prostata: Standard und Sequenzen	6
2.1.3 Prostata Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS)	6
2.1.4 mpMRT und Biopsiestrategie.....	8
2.2 Negative mpMRT bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom.....	9
2.2.1 Hintergrund.....	9
2.2.2 Diagnoseraten von (klinisch signifikanten) Prostatakarzinomen nach negativer MRT.....	9
2.2.3 Prädiktoren für ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom nach negativer MRT	10
3 Material und Methoden	17
3.1 Untersuchungskollektiv	17
3.1.1 Grundlage.....	17
3.1.2 Ausgeschlossene Personen	17
3.1.3 Repräsentativität.....	19
3.2 Vorgehen und Methodik.....	19
3.2.1 Konzipierung und primäre Datenerhebung	19
3.2.2 MRT- und Biopsieprotokoll an der Universitätsmedizin Mainz.....	21
3.2.3 Kontaktaufnahme und sekundäre Datenerhebung.....	21
3.3 Statistische Auswertung.....	23
3.3.1 Verwendete Programme und deskriptive Statistik.....	23
3.3.2 Uni- und multivariate Regressionsanalyse	23
4 Ergebnisse	23
4.1 Eigenschaften des Untersuchungskollektivs	23
4.2 Biopsie nach negativer mpMRT	24
4.2.1 Deskriptive Statistik	24

4.2.2	Univariate Regressionsanalyse	29
4.2.3	Multivariate Regressionsanalyse	29
4.3	Malignität nach negativer mpMRT	30
4.3.1	Deskriptive Statistik	30
4.3.2	Univariate Regressionsanalyse	34
4.3.3	Multivariate Regressionsanalyse	34
5	Diskussion.....	36
5.1	Untersuchungskollektiv und Methoden	36
5.2	Ergebnisse	38
5.2.1	Welche Personen erhielten nach negativer mpMRT eine Biopsie? Welche nicht?	38
5.2.2	Hat eine negative mpMRT bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine beruhigende Wirkung auf Betroffene/Behandelnde?.....	39
5.2.3	Wie gut kann die mpMRT (klinisch signifikante) Prostatakarzinome ausschließen?	39
5.2.4	Tragen Nebenbefunde in der mpMRT zum Übersehen von Prostatakarzinomen bei?	41
5.2.5	Welche Personen können nach negativer mpMRT auf eine Biopsie verzichten?	41
6	Zusammenfassung.....	44
7	Literaturverzeichnis	46
8	Anhang	50

Abkürzungsverzeichnis

ADC apparent diffusion coefficient
AS Active Surveillance
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDR Bundesverband der deutschen Radiologen
BPH Benigne Prostatahyperplasie
bpMRT biparametrische Magnetresonanztomographie
BRCA1 Breast Cancer 1-Gen
BRCA2 Breast Cancer 2-Gen
Bx Biopsie
CI Konfidenzintervall
csPCa clinically significant prostate cancer (klinisch signifikantes Prostatakarzinom)
DCE dynamic contrast-enhanced
DRG Deutsche Röntgengesellschaft
DRU digital-rektale Untersuchung
DWI diffusion-weighted imaging
EAU European Association of Urology
ESUR European Society of Urogenital Radiology
HIFU hochintensiver fokussierter Ultraschall
IQR Interquartilsabstand (interquartile range)
IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP International Society of Urological Pathology
MCCL maximum cancer core length
mpMRT multiparametrische Magnetresonanztomographie
MR Magnetresonanz-
MRT Magnetresonanztomographie
MRT0 Einschluss-MRT
MW Mittelwert
NA Not available (nicht verfügbar)
negBx negative Biopsie
negMRT negative MRT: PI-RADS <3
NPV negativer prädiktiver Wert
OR Odds Ratio
PAE Prostataarterienembolisation
Pat. Patient*innen
PCa prostate cancer (Prostatakarzinom)
PHI Prostate Health Index
PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System
PSA Prostataspezifisches Antigen
PSAD PSA-Dichte
PVol Prostatavolumen
PZ periphere Zone
RPx Radikale Prostatektomie
RT Strahlentherapie
SAP Systems Applications and Products (Software)
SBx systematische Biopsie
T1W T1-weighted (T1-gewichtet)
T2W T2-weighted (T2-gewichtet)
TBx gezielte Biopsie (targeted biopsy)
TPMBx Template-Prostata-Mapping-Biopsie
TRUS transrektaler Ultraschall
TTSBx transperineale Template-Saturationsbiopsie
TURP Transurethrale Resektion der Prostata
UICC Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)

UM Universitätsmedizin
WW Watchful Waiting

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Untersuchungskollektiv	18
Abbildung 2: Flussdiagramm Kontaktaufnahme.....	22
Abbildung 3: Biopsie nach negativer mpMRT	25
Abbildung 4: Prostatakarzinom nach negativer mpMRT	31
Abbildung 5: Therapie bei PCa nach negativer mpMRT	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der klinischen Signifikanz eines Prostatakarzinoms dieser Arbeit, nach (9)	2
.....	2
Tabelle 2: PI-RADS-Klassifikation (29, 31)	7
Tabelle 3: PI-RADS: Bewertungsgrundlage (31).....	7
Tabelle 4: Literatur: Negative mpMRT und (cs)PCa	12
Tabelle 5: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs – Parameter	23
Tabelle 6: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs – Untersuchungen und Outcome	24
Tabelle 7: Subgruppe „Biopsie nach negativer mpMRT“ (Auszug)	25
Tabelle 8: Subgruppe „Keine Biopsie nach negativer mpMRT“ (Auszug)	27
Tabelle 9: Biopsie nach negativer mpMRT – Uni- und multivariate Analyse (Auszug)	29
Tabelle 10: Subgruppe „PCa nach negativer mpMRT“ (Auszug)	31
Tabelle 11: Subgruppe „Kein PCa nach negativer mpMRT“ (Auszug)	33
Tabelle 12: PCa nach negativer mpMRT - Uni- und multivariate Analyse (Auszug).....	35
Tabelle 13: Veröffentlichung dieser Arbeit – Übersicht	40

1 Einleitung/Ziel der Dissertation

1.1 Einleitung

1.1.1 Prostatakarzinom – Häufigkeit der Erkrankung, globale Unterschiede und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom stellt weltweit die zweithäufigste maligne Erkrankung des Mannes dar. Weltweit erkrankten laut Schätzungen basierend auf der GLOBOCAN-Datenbank im Jahre 2020 rund 1,4 Millionen Menschen¹ an einem Prostatakarzinom (3). Damit war das Prostatakarzinom 2020 die zweithäufigste Krebserkrankung und die fünft häufigste krebsbedingte Todesursache unter Männern weltweit und lag in 112 von 185 Ländern an erster Stelle der häufigsten Krebserkrankungen des Mannes. Die Inzidenzraten variieren global gesehen und liegen in entwickelten Ländern bis zu dreimal höher als in Schwellenländern: Die höchsten Inzidenzen finden sich in Nord- und Westeuropa, der Karibik, Australien und Neuseeland, Nordamerika und Südafrika, die niedrigsten in Asien und Nordafrika. Die Mortalitätsraten folgen dieser Verteilung jedoch nicht: Hier führen die Karibik, Afrika südlich der Sahara und Mikronesien/Polynesien die Liste an. In 48 Ländern stellt das Prostatakarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache von Männern dar (3). In Deutschland erkrankten im Jahre 2018 65200 Menschen und das Prostatakarzinom lag mit einem Anteil von 24,6 % an allen Krebsneuerkrankungen bei Männern an erster Stelle (4). Die Inzidenzrate verlief nach einem Anstieg zu Beginn der 2000er Jahre seit 2011 rückläufig und zuletzt konstant. Dies bildet vermutlich das in den letzten Jahren zurückhaltender eingesetzte PSA-Screening beziehungsweise eine beobachtende Strategie mit PSA-Kontrollen anstelle von invasiverer Diagnostik ab, was zu weniger diagnostizierten Fällen führt und in anderen westlichen Industrienationen ebenfalls zu beobachten ist (4, 5). Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des Alters: Vor dem 50. Lebensjahr tritt sie nur selten auf, das Risiko eines 75-Jährigen in Deutschland in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken liegt hingegen bei etwa 6% (4). Gesicherte Risikofaktoren beschränken sich bislang auf das fortgeschrittene Alter, eine familiäre Vorbelastung, einige genetische Mutationen (beispielsweise BRCA1 und BRCA2) und Syndrome wie das Lynch-Syndrom (3). Global gesehen weisen Männer afrikanischer und afro-diasporischer Herkunft in den USA und der Karibik die höchsten Inzidenzraten auf, was darauf hindeutet, dass eine westafrikanische Herkunft eine Rolle für ein vermehrtes Auftreten von Prostatakarzinomen spielt (6). Darüber hinaus scheinen sexuell übertragbare Krankheiten und chronische Entzündungen der Prostata das Risiko zu erhöhen (4).

Den hohen Neuerkrankungszahlen stehen relativ niedrige Sterbezahlen gegenüber: Weltweit starben 2020 circa 375000 Menschen an einem Prostatakarzinom (26,5% aller Neuerkrankungen), in Deutschland waren es 2018 knapp 15000 Menschen (23%) (3, 4). Circa zwei Drittel der Prostatakarzinome werden in einem frühen Stadium diagnostiziert (UICC I/II) und die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 89% (4). In Deutschland hat sich die Sterberate für das Prostatakarzinom bis 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem konstant, beziehungsweise leicht rückläufig (4, 5). Auch global betrachtet sinken die Sterberaten für das Prostatakarzinom, mit einigen Ausnahmen in Asien, Südamerika und Osteuropa, kontinuierlich (5).

¹ Im Folgenden wird (mit Ausnahme von Zitaten aus Leitlinien und Statistiken) in einer geschlechtsneutralen Form von Prostatakarzinompatient*innen gesprochen, um betroffene Trans-Frauen und nicht-binäre Menschen miteinzuschließen. Es liegen bislang nur wenige Daten zum Auftreten von Prostatakarzinomen in diesen Personengruppen vor. Das Erkrankungsrisiko kann je nach Durchführung beziehungsweise zeitlichem Beginn einer geschlechtsangleichenden Hormontherapie geringer oder aber genauso hoch sein wie das Erkrankungsrisiko von Cis-Männern, wohingegen der Zugang zu medizinischer Versorgung und Vorsorgeangeboten oft eingeschränkt ist (1, 2).

1.1.2 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Die besondere Herausforderung beim Prostatakarzinom besteht darin, dass in der Früherkennung möglichst nur solche Karzinome diagnostiziert werden sollen, welche zu einer Einschränkung der Lebensdauer oder -qualität führen, da sie im weiteren Verlauf eine höhere Metastasierungswahrscheinlichkeit aufweisen. Sie werden in der Folge als klinisch signifikant bezeichnet. Die Definition klinisch signifikanter Prostatakarzinome ist in der internationalen Literatur nicht eindeutig. Weder die deutsche S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) noch die Leitlinie der Europäischen Urologiegesellschaft (European Association of Urology (EAU)) gibt eine Definition. Beide Leitlinien verweisen auf die uneinheitlichen Definitionen der Studien, welche sie zitieren (7, 8). In der europäischen Leitlinie ist die am häufigsten anzutreffende Definition des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms an die Einteilung der ISUP (International Society of Urological Pathology) angelehnt und umfasst alle Karzinome mit einem ISUP-Grad ≥ 2 . Dies entspricht einem Gleason-Score von $\geq 7a$ (9). In dieser Arbeit wurde diese Definition übernommen, da sie zumeist in den im Rahmen der Literaturrecherche gesichteten Veröffentlichungen zum Thema verwendet wurde. Beim Gleason-Score handelt es sich um ein einheitliches Schema bei der histopathologischen Bewertung von Prostatagewebe, welche sich nach verschiedenen Malignitätskriterien richtet (9).

Tabelle 1: Definition der klinischen Signifikanz eines Prostatakarzinoms dieser Arbeit, nach (9)

Klinische Signifikanz	ISUP-Grad	Gleason-Score
Klinisch insignifikant	1	Grad 6 (3+3)
Klinisch signifikant	2	Grad 7a (3+4)
	3	Grad 7b (4+3)
	4	Grad 8 (4+4, 3+5, 5+3)
	5	Grad 9 oder 10 (4+5, 5+4, 5+5)

Klinisch insignifikante Karzinome weisen ein geringeres Risiko der Metastasierung und damit eine geringere Einschränkung der Lebensdauer und -qualität auf, sodass eine invasive Therapie und damit verbundene Risiken zu vermeiden sind. Für Betroffene mit einem Niedrigrisiko-Karzinom stellt eine Übertherapie ein großes Risiko dar (8). Zudem muss beachtet werden, dass es sich beim Prostatakarzinom um eine Erkrankung des Alters und ein in der Regel langsam wachsendes Karzinom handelt und somit nur Menschen mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von über 10 bis 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren (7).

Die deutsche S3-Leitlinie von 2021 gibt deswegen vorsichtige Empfehlungen hinsichtlich der Möglichkeiten zur Früherkennung: Nur bei gegebenem Anlass soll ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile einer Früherkennung beraten werden. Die Aussagekraft der Testergebnisse und eine mögliche Überdiagnose sollen hierbei betont werden. Der Anlass für eine Beratung wird bewusst nicht näher definiert, da er individuell sehr unterschiedlich sein kann und andere Erkrankungen und den Wunsch der Betroffenen einschließt. Sollte die betroffene Person nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, so soll eine PSA-Bestimmung angeboten werden, zusätzlich kann eine digital-rektale Untersuchung erfolgen (7). Der Abschlussbericht des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zum Prostatakrebscreening mittels PSA-Test aus dem Jahre 2020 kommt zum Ergebnis, dass der Nutzen des Verfahrens den Schaden durch Überdiagnose nicht überwiegt (10). Generell muss ein erhöhter PSA-Wert immer unter Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren (Prostatagröße, Prostatitis, Irritation der Prostata zum Beispiel durch vor der Blutentnahme erfolgte digital-rektale Untersuchung oder Harnverhalt) kontrolliert werden. Aktuell umfasst das gesetzliche Früherkennungsangebot in Deutschland für Männer über 45 Jahren einmal jährlich die Frage nach Beschwerden oder gesundheitlichen Veränderungen, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und die Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten (7).

Die Leitlinie der EAU gibt geringfügig abweichende Empfehlungen hinsichtlich der Früherkennung von Prostatakrebs: Das Angebot der PSA-Bestimmung soll gut informierten Männern über 50 Jahren mit einer Lebenserwartung über 15 Jahren gemacht werden. Gleiches gilt für Männer über 45 Jahren mit einer positiven Familienanamnese bezüglich Prostatakarzinom, mit afrikanischer Herkunft oder über 40-Jährigen mit nachgewiesener BRCA2-Mutation. Bei asymptomatischen Männern mit einem PSA-Wert zwischen 2 und 10 ng/ml und einer unauffälligen digital-rektalen Untersuchung wird auf Risikokalkulatoren und ergänzende bildgebende Diagnostik verwiesen (8).

1.1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Ebenfalls eine wichtige Rolle in der Unterscheidung klinisch signifikanter und insignifikanter Prostatakarzinome spielt die Diagnostikstrategie. Hierbei würde eine ideale Diagnostik klinisch signifikante und damit behandlungsbedürftige Karzinome früh und sicher erkennen und auf der anderen Seite klinisch insignifikante Karzinome möglichst nicht detektieren.

Laut der deutschen S3-Leitlinie soll ein kontrolliert erhöht (≥ 4 ng/ml) gemessener PSA-Wert unter Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren, eine karzinomsuspekte digital-rektale Untersuchung oder aber ein auffälliger Anstieg des PSA-Wertes im Verlauf zur Empfehlung einer Prostatabiopsie führen. Vor der Biopsie empfiehlt die Leitlinie die Durchführung einer multiparametrischen (mp)MRT der Prostata (7). Auch die europäische Leitlinie spricht diese Empfehlung aus (8). Je nach Ergebnis der mpMRT werden verschiedene Biopsiestrategien verfolgt: Nach einer auffälligen mpMRT empfiehlt die deutsche Leitlinie eine gezielte TRUS (transrektaler Ultraschall)-Fusions-Biopsie, bei der mithilfe eines Computerprogramms die MRT-Bilder mit Echtzeit-Bildern des transrektalen Ultraschalls fusioniert werden und so eine gezielte Probenentnahme aus in der mpMRT suspekten Arealen erfolgen kann, in Kombination mit einer systematischen 10- bis 12-fachen Biopsie nach festem Schema (7). Die europäische Leitlinie schließt sich für Männer ohne negative Vorbiopsie dieser Empfehlung an, macht jedoch einen Unterschied zu vorbiopsierten Männern, für die eine schwache Empfehlung zur alleinigen gezielten Biopsie gegeben wird (8). Auch bezüglich des Vorgehens nach unauffälliger mpMRT der Prostata herrscht keine Einigkeit: Die deutsche Leitlinie empfiehlt das Angebot einer systematischen Biopsie zusätzlich zu PSA-Kontrollen, die europäische Leitlinie empfiehlt die systematische Biopsie bei negativ vorbiopsierten Männern mit fortbestehendem hohen klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Wunsch der betroffenen Person (7, 8). Für Männer ohne vorangegangene Biopsie mit unauffälliger mpMRT fällt die Empfehlung noch unklarer aus: Für diese Gruppe wird hier lediglich die schwache Empfehlung gegeben, bei geringem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom in Abstimmung mit der betroffenen Person auf eine systematische Biopsie zu verzichten (8). Dies lässt sich mit der noch nicht eindeutigen Evidenzlage zur Aussagekraft einer negativen mpMRT begründen. Da der mpMRT-Diagnosepfad in der Diagnostik des Prostatakarzinoms inzwischen eine große Rolle spielt, versuchen viele große Zentren dessen Sicherheit zu ermitteln. Vor dem Hintergrund der hohen Anforderung an die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms, im Idealfall möglichst nur klinisch signifikante Karzinome zu entdecken und klinisch insignifikante nicht zu detektieren, muss die mpMRT sich dieser doppelten Aufgabe stellen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2020 ergab, dass nach negativer mpMRT in 1%-24% der Fälle dennoch ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom diagnostiziert wird (11). Dazu muss angemerkt werden, dass die betrachteten Studien unterschiedlich sensitive Vergleichstests verwendeten und Einschränkungen in ihrer Aussagekraft hatten. Es besteht dennoch die Gewissheit, dass die mpMRT bisher einen durchaus relevanten Anteil klinisch signifikanter Karzinome übersieht. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die aktuelle Forschung mit Methoden, die Aussagekraft der negativen mpMRT durch Kombination mit weiteren Parametern zu erhöhen und es so in Zukunft zumindest einem gewissen Teil der Betroffenen zu ermöglichen, nach negativer mpMRT auf eine systematische Prostatabiopsie mit ihren Risiken verzichten zu können, ohne das Übersehen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in Kauf zu nehmen (12-16). Zum jetzigen Zeitpunkt stellt die PSA-Dichte den am meistversprechenden und am besten untersuchten Parameter dar (17).

An der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz ist die mpMRT im Rahmen der Primärdiagnostik für das Prostatakarzinom bereits seit 2016 etabliert. Nach einer negativen MRT-Untersuchung wurden die Betroffenen stets nach den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen über Nutzen und Risiken einer systematischen Biopsie aufgeklärt. Diese Arbeit zielt darauf ab, den weiteren Verlauf der Personen zu betrachten, welche zwischen Januar 2018 und Dezember 2020 eine mpMRT der Prostata erhielten, welche ein unauffälliges Ergebnis zeigte. Es sollte untersucht werden, wie viele von ihnen tatsächlich eine systematische Biopsie durchführen ließen, wie viele auf die Biopsie verzichteten und bei wie vielen direkt im Anschluss an die unauffällige mpMRT oder aber im weiteren Verlauf ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Des Weiteren sollten mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT ermittelt werden. Mit dem gewonnenen Wissen sollen in Zukunft Menschen mit einem hohen Risiko trotz negativer mpMRT ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom aufzuweisen, charakterisiert werden, um sie von den Menschen unterscheiden zu können, welche nach einer negativen mpMRT auf eine Biopsie verzichten können.

1.1.4 Behandlung des Prostatakarzinoms

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist im organbegrenzten Stadium möglich und bei einer Lebenserwartung über 10 Jahren empfohlen (7). Unter anderem die ProtecT-Studie hat gezeigt, dass es in diesem Stadium keinen Unterschied hinsichtlich des karzinomspezifischen 10-Jahres-Überlebens zwischen dem Konzept der Active Surveillance, also einer aktiven Überwachung, welche bei Fortschreiten der Erkrankung in eine aktive Therapie umgewandelt werden kann und somit einen kurativen Behandlungsansatz darstellt, der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie gibt. Bei allen drei Verfahren war die karzinomspezifische Mortalität sehr gering. Hinsichtlich des Krankheitsprogresses und der Metastasierungsrate wies die Active Surveillance höhere Raten auf als Prostatektomie und Strahlentherapie (18). Die deutsche sowie die europäische Leitlinie haben dies in ihre Empfehlungen aufgenommen und raten zu einer ausführlichen Aufklärung über alle möglichen Behandlungsoptionen inklusive Vor- und Nachteilen (7, 8).

In Konstellationen mit mittlerem oder hohem Risikoprofil stellen die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie, im fortgeschrittenen Stadium gegebenenfalls in Kombination mit hormonablativer Therapie, oder aber der palliative Ansatz des Watchful Waitings, welcher auch bei Betroffenen mit einer karzinomunabhängigen Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 10 Jahren Anwendung findet, Behandlungsoptionen dar.

Da das Prostatakarzinom bei einer frühzeitigen Entdeckung sehr gute 5-Jahres-Überlebensraten aufweist, ist die frühe Diagnose entscheidend (4). Dennoch sollte in jedem Fall eine Überdiagnose und -behandlung vermieden werden.

Eine große Herausforderung liegt somit in der Vorsorgediagnostik, die klinisch signifikante Karzinome früh und sicher erkennen und gleichzeitig klinisch insignifikante Karzinome nicht detektieren soll.

1.1.5 mpMRT im Rahmen der Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms – Anforderungen und Chancen

In den letzten Jahren ergaben sich vermehrt Hinweise darauf, dass die mpMRT hinsichtlich der beschriebenen Herausforderung klinisch signifikante Karzinome von klinisch insignifikanten Karzinomen sicher zu differenzieren, ein großes Potential aufweist. Fiard et al. bezeichnen dieses Potential in ihrer Übersichtsarbeit von 2020 als eine mögliche „Nützlichkeit der Unsichtbarkeit“, welche jedoch noch weiter untersucht werden müsse (11). Eine Analyse der im Rahmen der PROMIS-Studie in der mpMRT übersehenen Prostatakarzinome ergab, dass diese kleiner waren und weniger aggressiv, abgebildet durch einen niedrigeren Gleason-Score (19). Darüber hinaus hat sich in mehreren Arbeiten gezeigt, dass in der mpMRT unsichtbare Tumoren eine niedrigere Zell- und Mikrogefäßdichte beziehungsweise eine niedrigere Zelldichte und höhere Dichte an Stroma und Lumina im Vergleich zu den sichtbaren

Tumoren haben (20, 21). Auch eine Korrelation zwischen dem vermehrten Vorliegen von Risikogenen im Gewebe, die die Pathogenese eines Prostatakarzinoms fördern und der Sichtbarkeit des Tumors in der mpMRT konnte nachgewiesen werden (22, 23). Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften wird dadurch gestützt, dass Betroffene, welche eine in der mpMRT sichtbare Läsion aufwiesen, in mehreren Untersuchungen ein höheres Risiko aufwiesen, eine Active Surveillance, zumeist auf Grund einer Progression, abzubrechen und eine radikale Therapie durchführen zu lassen (24, 25).

All diese Erkenntnisse weisen drauf hin, dass eine negative mpMRT im Rahmen der Beratung von Menschen mit dem Verdacht auf ein Prostatakarzinom oder auch mit einem gesicherten Prostatakarzinom bezüglich des weiteren Verlaufes und Vorgehens ein großes Potential aufweist. Es liegen jedoch noch keine verlässlichen Daten vor, durch welche Gruppen Betroffener hinreichend charakterisiert werden, um klare Empfehlungen für bestimmte Vorgehensweisen aussprechen zu können.

1.2 Ziel

Die mpMRT ist im Rahmen der Früherkennung und der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms inzwischen etabliert, da die Mehrzahl an klinisch signifikanten Prostatakarzinomen durch sie erkannt werden kann. Dennoch besteht eine Unsicherheit bei Betroffenen und Behandelnden sowie eine unzureichende Datenlage bei unauffälliger mpMRT der Prostata und gleichzeitig klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

Diese Arbeit hat den Anspruch, einen Teil zum Erkenntnisgewinn bezüglich des weiteren (Krankheits-)Verlaufs von Menschen nach einer negativen mpMRT beizutragen und mögliche klinische und PSA-basierte Prädiktoren für ein Prostatakarzinom in dieser Gruppe aufzuzeigen. 216 Personen, die bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zwischen Januar 2018 und Dezember 2020 an der Universitätsmedizin Mainz eine mpMRT erhielten, welche ein unauffälliges Ergebnis zeigte, wurden betrachtet. MRT-Befunde, Laborwerte und, sofern vorhanden, histopathologische Biopsiebefunde und Befunde von OP-Präparaten wurden zusammengetragen und die Betroffenen bei unvollständigen Daten telefonisch zum weiteren Verlauf befragt. Der Fokus lag hierbei darauf, wie viele Personen nach negativer mpMRT eine Biopsie erhielten, beziehungsweise wie viele trotz negativer mpMRT ein Prostatakarzinom zeigten oder im Verlauf entwickelten. Zudem sollten diese Gruppen charakterisiert werden, um Informationen zu potenziellen Risikofaktoren zu gewinnen und deren Aussagekraft statistisch belegen zu können.

Zu diesem Zweck wurden uni- und multivariable Regressionsanalysen durchgeführt und Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms, aber auch der Durchführung einer Biopsie untersucht. Auch wenn es sich um eine unizentrische, retrospektive Arbeit handelt, so kann sie doch die Situation an einer großen deutschen, universitären Klinik für Urologie abbilden und Rückschlüsse auf den aktuellen Stand hinsichtlich des Vertrauens in eine negative mpMRT bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und auf den weiteren Vorsorge-/Krankheitsverlauf geben.

Die Arbeit soll einen Beitrag zur Empfehlung hinsichtlich des Vorgehens im klinischen Alltag leisten. Die behandelnde Person ist in erster Linie darauf bedacht, das für die Betroffenen individuell beste Vorgehen zu finden. Konkret bezieht sich das in diesem Zusammenhang auf die Empfehlung für oder gegen eine systematische Biopsie nach negativer mpMRT, immer vor dem Hintergrund einer möglichen Unter- oder Überdiagnostik. Eine Charakterisierung der Personen, welche trotz negativer mpMRT ein Prostatakarzinom zeigten oder im Verlauf entwickelten und die Identifizierung von Risikofaktoren kann hier einen wichtigen Beitrag leisten und helfen, in Zukunft mehr unnötige Biopsien zu vermeiden und Betroffene hinsichtlich ihres persönlichen Risikos beraten und überwachen zu können.

2 Literaturdiskussion

2.1 Rolle der mpMRT in der Prostatakarzinom-Früherkennung

2.1.1 Indikation (im Rahmen der Früherkennung)

Besteht der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, zum Beispiel durch einen wiederholt erhöht gemessenen PSA-Wert oder aber durch eine suspekta digitale rektale Tastuntersuchung, so empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie der AWMF vor der Durchführung einer Biopsie eine mpMRT (7). Auch die Leitlinie der EAU spricht diese Empfehlung sowohl für Männer ohne Vorbiopsie aus als auch für solche, die bereits eine unauffällige Biopsie erhalten haben (26).

2.1.2 mpMRT der Prostata: Standard und Sequenzen

Die EAU empfiehlt für die Durchführung der mpMRT die Einhaltung des PI-RADS-Leitfadens (8). Multiparametrisch bedeutet, dass im Rahmen der Magnetresonanztomographie verschiedene Sequenzen angefertigt werden, welche sich bezüglich der Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen ergänzen. Dazu gehören T1-gewichtete (T1-weighted (T1W)), T2-gewichtete (T2-weighted (T2W)), diffusionsgewichtete (diffusion-weighted imaging (DWI)) und dynamisch kontrastverstärkte (dynamic contrast-enhanced (DCE)) Sequenzen (27). Laut dem PI-RADS-Leitfaden aus dem Jahre 2015 (Version 2) soll das MRT-Verfahren immer an die zu untersuchende Person und die lokale Ausstattung angepasst werden, T2W-, DWI- und DCE-Sequenzen sollen aber in jedem Fall im Protokoll enthalten sein. Zusätzlich soll mindestens eine Pulssequenz angefertigt werden, welche die Beurteilung der Lymphknoten bis zur Aortenbifurkation erlaubt. Sowohl 1,5- als auch 3-Tesla-MRT-Geräte können Bilder einer zur Beurteilung ausreichenden Qualität erzeugen. Wenn vorhanden, beziehungsweise durchführbar, wird die Verwendung eines 3-Tesla-Geräts empfohlen. Über die Verwendung eines endorektalen Coils zur Verbesserung der Bildqualität soll die verantwortliche Radiologin/der verantwortliche Radiologe im Einzelfall entscheiden (27). Die deutsche S3-Leitlinie von 2021 beruft sich auf die Empfehlungen, die die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) und der Bundesverband der deutschen Radiologen (BDR) 2021 veröffentlicht haben und welche sich in den wichtigen Punkten mit den europäischen Empfehlungen decken: Die Verwendung eines endorektalen Coils wird nur bei Bedarf zur Verbesserung der Bildqualität empfohlen, die Beurteilbarkeit der Lymphknoten soll ebenfalls bis zur Aortenbifurkation gewährleistet sein, es werden jedoch alle oben genannten Sequenzen gefordert (28).

2.1.3 Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS)

Aufgrund der vermehrten Anwendung der mpMRT in der Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms, bestand die Notwendigkeit einer Standardisierung der technischen Durchführung und der Bewertung der Bilder. Dies führte dazu, dass die Europäische Gesellschaft für urogenitale Radiologie (European Society of Urogenital Radiology (ESUR)) 2012 eine Leitlinie herausgab, welche ein Bewertungssystem für Prostata-MRTs enthielt: *Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 1 (PI-RADS v1)* (29). Die erste Fassung des Systems wurde fortlaufend an den aktuellen technischen und wissenschaftlichen Stand angepasst und in Erscheinung tretende Einschränkungen wurden verbessert, was zur Veröffentlichung der Version 2 (v2, 2015) und der aktuellen Version 2.1 (v2.1, 2019) führte (27, 30). Das System nutzt eine Fünf-Punkt-Skala basierend auf der Wahrscheinlichkeit der Korrelation der Befunde in den verschiedenen Sequenzen (T2W, DWI und DCE) mit dem Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms für jede dargestellte Läsion (29). Die deutschen Formulierungen dieser Wahrscheinlichkeitskategorien finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: PI-RADS-Klassifikation (29, 31)

PI-RADS-Klassifikation	Das Vorliegen eines csPCa ist...
1	sehr unwahrscheinlich
2	unwahrscheinlich
3	fragwürdig
4	wahrscheinlich
5	sehr wahrscheinlich
X	Eine Komponente der Untersuchung ist technisch inadäquat oder wurde nicht durchgeführt.

Im Detail wird für jede Läsion sowohl in der DWI- als auch in der T2W-Sequenz ein Punktwert von 1 bis 5 vergeben, die DCE-MRT kann diesen beeinflussen. Die Gewichtung der einzelnen Scores für die Gesamtschätzung unterscheidet sich je nach Prostatazone: In der Transitionalzone ist primär der T2W-Score entscheidend. Liegt bei einem T2W-Score von 2 oder 3 der DWI-Score jedoch um 2 Punkte höher als der T2W-Score (also 4 oder 5), so führt dies zu einer Erhöhung des Gesamt-Scores um einen Punkt. In der peripheren Zone ist primär der DWI-Score entscheidungsgebend, bei einem Score von 3 erfolgt bei positiver DCE-MRT ein Upgrade des Gesamt-Scores auf 4. Die T2W-Sequenz wird hier nur für die Gesamtbewertung genutzt oder wenn die DWI-Sequenz nicht vorhanden oder inadäquat ist. In diesem Fall erfolgt bei einem Score von 3 bei positiver DCE-MRT ebenfalls ein Upgrade (31). Die genauen Voraussetzungen für die Vergabe der einzelnen Scores sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: PI-RADS: Bewertungsgrundlage (31)

PI-RADS-Score	T2W		DWI	DCE-Bewertung	DCE
	Transitionalzone	Periphere Zone			
1	Normal erscheinende Transitionalzone oder runder, vollständig umkapselter Knoten (typisch für BPH)	Uniforme, hohe Signalintensität	Keine Auffälligkeiten des ADC oder des hohen b-Wert-Bildes	negativ	Kein frühes oder zeitgleiches Enhancement oder diffuses, multifokales Enhancement, das nicht mit einem fokalen Befund in T2W oder DWI übereinstimmt oder fokales Enhancement, das mit einer Läsion übereinstimmt, die in T2W Zeichen einer BPH zeigt (Zeichen eines extrudierten BPH-Knotens in der peripheren Zone miteingeschlossen)
2	Großteils umkapselter Knoten oder homogen umschriebener Knoten ohne Kapsel („atypischer Knoten“) oder homogener, leicht hypointenser Bereich zwischen Knoten	Lineare oder keilförmige Hypointensität oder diffuse leichte Hypointensität, meist unscharf begrenzt	Linear/keilförmig, Hypointensität des ADC und/oder Hyperintensität im hohen b-Wert-Bild		

3	Heterogene Signalintensität mit unscharfen Rändern; schließt alle Befunde ein, die nicht unter 2, 4 oder 5 fallen	Heterogene Signalintensität oder nicht-umschriebene, rundliche moderate Hypointensität; schließt alle Befunde ein, die nicht unter 2, 4 oder 5 fallen	Fokal (eigenständig und sich vom Hintergrund unterscheidend), milde/moderate Hypointensität des ADC und/oder milde/moderate Hyperintensität des hohen b-Wert-Bildes; kann im ADC als hypointens oder im hohen b-Wert-Bild als hyperintens bezeichnet werden, aber nicht beides	positiv	Fokal und früheres oder zeitgleiches Enhancement im Vergleich zu angrenzendem Prostatagewebe und Übereinstimmung mit Befund in T2W und/oder DWI
4	Linsenförmig oder nicht umschrieben, homogen, gemäßig hypointens und <1,5cm in der größten Ausdehnung	Umschriebene, homogene, moderate Hypointensität und <1,5cm in der größten Ausdehnung	Fokale, deutliche Hypointensität des ADC und deutliche Hyperintensität des hohen b-Wert-Bildes; <1,5cm in der größten Ausdehnung		
5	Wie 4, aber $\geq 1,5$ cm in der größten Ausdehnung oder definitive/umschriebene extraprostatiche Ausbreitung/invasives Verhalten	Wie 4, aber $\geq 1,5$ cm in der größten Ausdehnung oder definitive extraprostatiche Ausbreitung/invasives Verhalten	Wie 4, aber $\geq 1,5$ cm in der größten Ausdehnung oder definitive extraprostatiche Ausbreitung/invasives Verhalten		

2.1.4 mpMRT und Biopsiestrategie

Vor der breiten Anwendung der mpMRT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms bestand das Standardvorgehen bei klinischem Verdacht aus einer systematischen TRUS-gesteuerten 12-fach-Stanzbiopsie, bei der nach festem Schema Proben aus dem Prostatagewebe entnommen werden. Durch die Durchführung einer mpMRT vor der Biopsie können karzinomsuspekte Areale jedoch identifiziert und durch eine Fusion von MRT- und TRUS-Bildern gezielt biopsiert werden. Siddiqui et al. realisierten 2015 eine prospektive Kohortenstudie mit 1003 Personen, die bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine MRT, eine gezielte und eine systematische Biopsie erhielten. Die gezielte und die systematische Biopsie entdeckten eine ähnliche Anzahl an Prostatakarzinomen, allerdings wurden per gezielter Biopsie 30% mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome (hier Gleason $\geq 4+3$) diagnostiziert und 17% weniger klinisch insignifikante Prostatakarzinome. Die Kombination der beiden Verfahren diagnostizierte insgesamt 22% mehr Prostatakarzinome, von diesen jedoch 83% klinisch insignifikante und nur 5% klinisch signifikante Prostatakarzinome (32). 2016 bestätigten Filson et al., dass durch eine Kombination aus einer gezielter MRT-Fusionsbiopsie und einer systematischen Biopsie mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome entdeckt werden als durch beide Verfahren allein (12). Kasivisvanathan et al. untersuchten 2018 in der multizentrischen, prospektiven PRECISION-Studie die mpMRT mit oder ohne gezielte Biopsie hinsichtlich ihrer Nicht-Unterlegenheit zur systematischen Biopsie ohne mpMRT. Bei Personen ohne auffällige mpMRT (PI-RADS < 3) wurde keine Biopsie durchgeführt. Die Studie ergab, dass durch mpMRT mit oder ohne gezielte Biopsie weniger Menschen biopsiert, weniger Stanzzyylinder entnommen und mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome erkannt werden. Zudem würde eine Überdiagnostik von klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen verringert (33). Stabile et al. hielten im selben Jahr in einem Literaturreview den Nutzen der mpMRT in drei Gruppen fest: Biopsie-naive Personen, solche mit vorangegangener negativer Biopsie und solche mit vorangegangener positiver Biopsie unter Active Surveillance. Die gezielte Fusionsbiopsie erreichte in allen drei Gruppen eine höhere Detektionsrate für klinisch signifikante Prostatakarzinome. Durch sie wurden insgesamt 12% der klinisch signifikanten

Prostatakarzinome nicht detektiert, bei der systematischen Biopsie waren es 24% (34). Drost et al. stellten 2019 eine Cochrane-Übersichtsarbeit zusammen, die die mpMRT mit oder ohne gezielte Biopsie und die systematische Biopsie mit der Template-Biopsie als Referenzstandard verglich. Sie kamen zu dem Schluss, dass der MRT-Pfad die höchste Diagnosegenauigkeit für klinisch signifikante Prostatakarzinome aufweist, im Vergleich zur systematischen Biopsie die Anzahl an erkannten klinisch signifikanten Prostatakarzinome erhöht, gleichzeitig die Anzahl an diagnostizierten insignifikanten Prostatakarzinome verringert und auch die Anzahl an durchgeführten Biopsien um ein Drittel reduziert (35).

Obwohl der Kombination aus mpMRT und gezielter Biopsie eine höhere Diagnosegenauigkeit bescheinigt wird, werden durch diese allein ein nicht zu vernachlässigender Anteil der klinisch signifikanten Prostatakarzinome nicht detektiert, weswegen eine allgemeine Empfehlung zum Verzicht auf die (zusätzliche) systematische Biopsie bislang ausbleibt. Somit bleibt das Problem der durch systematische Biopsien überdiagnostizierten insignifikanten Prostatakarzinome bestehen. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei positivem MRT-Befund in biopsie-naiven Personen eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie. Bei Personen nach vormals negativer Biopsie sollen eine mpMRT und eine anschließende gezielte Biopsie erfolgen. Über die Kombination mit einer systematischen Biopsie wird keine klare Aussage getroffen, hierüber soll im Einzelfall entschieden werden (7). Die europäische Leitlinie unterscheidet zwischen zwei Personengruppen: Solche, die noch nie eine Biopsie erhalten haben und solche, welche bereits biopsiert wurden und ein negatives Biopsieergebnis hatten. Erstere sollen bei positiver mpMRT, wie auch in der deutschen Leitlinie, eine Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie erhalten. Bei Personen mit negativer Vorbiopsie wird eine schwache Empfehlung zu einer alleinigen gezielter Biopsie gegeben (8).

2.2 Negative mpMRT bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom

2.2.1 Hintergrund

Eine MRT-Untersuchung der Prostata wird als unauffällig eingestuft, wenn sie mit einer PI-RADS-Klassifikation von 1 oder 2 bewertet wird (29). Die deutsche S3-Leitlinie der AWMF empfiehlt im Falle einer negativen mpMRT und dem klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufgrund des bestehenden Restrisikos, das Angebot einer systematischen Biopsie zusätzlich zu Kontrollen des PSA-Werts (7). Die europäische Leitlinie hingegen gibt für biopsie-naive Personen die schwache Empfehlung bei einem geringen klinischen Risiko für ein Prostatakarzinom im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Behandler*in und betroffener Person auf eine Biopsie zu verzichten. Bei negativer mpMRT nach negativer Biopsie in Kombination mit einem starken klinischen Verdacht soll, ebenfalls in gemeinsamer Entscheidungsfindung, zu einer systematischen Biopsie geraten werden (8). Diese uneinheitlichen Empfehlungen beziehungsweise vorsichtigen Formulierungen spiegeln die Unentschlossenheit hinsichtlich des Vorgehens bei dieser Gruppe und damit auch der hier untersuchten Gruppe wider.

2.2.2 Diagnoseraten von (klinisch signifikanten) Prostatakarzinomen nach negativer MRT

Tabelle 4 bietet eine Übersicht über wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der Thematik des Auftretens von Prostatakarzinomen nach negativer mpMRT beschäftigt haben und solcher, in der die Subgruppe der Personen mit negativer mpMRT in einem anderen Zusammenhang betrachtet wurde.

In den 19 in die Tabelle aufgenommenen Studien lag die Rate der trotz negativer mpMRT diagnostizierten Prostatakarzinome zwischen 13% und 44%. Für klinisch signifikante Prostatakarzinome lagen die Raten zwischen 1% und 26% (Tabelle 4). Hierbei muss beachtet werden, dass die Untersuchungskollektive hinsichtlich der Vorgeschichte (Erstbiopsie, negative Vorbiopsie, unter Active Surveillance und in einer Studie sogar zum Restaging) sehr heterogen waren. In der Studie von An et al. beispielsweise wurden klinisch signifikante Prostatakarzinome lediglich bei Personen entdeckt, welche die negative mpMRT und die Biopsie im Rahmen der Active Surveillance erhalten hatten (36). Außerdem waren die zum

Vergleich herangezogenen Biopsietechniken je nach Studienziel unterschiedlich. So ist es nachvollziehbar, dass mit Methoden als Vergleichstest, im Rahmen derer eine höhere Anzahl von Zylindern entnommen wurde, eine höhere Rate an Prostatakarzinomen gefunden wurde, wie es in der Studie von Mortezaei et al. (Detektionsraten durch transperineale Template-Saturationsbiopsie (TTSBx): PCa 44%/csPCa 26%) oder Hansen et al. (hier MRT-gesteuerte transperineale Biopsie, Detektionsraten: PCa 40%/csPCa 20%) der Fall war (37, 38). Die Definitionen eines unauffälligen MRT-Befundes waren bis auf einen Fall einheitlich (< PI-RADS 3): Lediglich Kim et al. zählten PI-RADS 3-Befunde ebenfalls zu den negativen mpMRTs (39). De Visschere et al. definierten die negative mpMRT nicht nach PI-RADS oder einer vergleichbaren 5-Punkt-Skala, sondern nach einer 4-Punkt-Skala, auf der 1: Normalbefund und 2: Wahrscheinlich benigner Befund als negatives Ergebnis zählten (40). Nur einige der Studien dienten gezielt der Betrachtung von Personen nach negativer mpMRT und der Identifikation von Risikofaktoren für die Diagnose eines (klinisch signifikanten) Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT (14-16, 36, 40-42). Eine weitere Studie von Ma et al. beschäftigte sich mit Prädiktoren für das Auftreten von Prostatakarzinomen, allerdings ausschließlich nach einer MRT mit einer PI-RADS-Klassifikation von 1 (43). Bei ungefähr der Hälfte der Studien handelt es sich hingegen um Untersuchungen hinsichtlich der Güte der gezielten Biopsie oder des MRT-Diagnosepfads im Vergleich zur Standardmethode der systematischen Biopsie. Trotzdem fand die Subgruppe der Personen mit negativer mpMRT Erwähnung, wodurch die aufgeführten Zahlen zustande kamen. Trotz dieser Einschränkungen bieten die aufgeführten Studien einen Überblick über die aktuelle Literatur zum Thema des Auftretens von (klinisch signifikanten) Prostatakarzinomen nach negativer mpMRT und ihre Heterogenität liefert annäherungsweise eine mittlere Diagnoserate, die der klinischen Realität nahekommt. Fiard et al. erstellten 2020 eine Übersichtsarbeit zur Aussagekraft einer negativen mpMRT, welche für verschiedene Untersuchungskollektive und Settings einen negativen prädiktiven Wert der mpMRT zwischen 76% und 99% ergab, was Detektionsraten von 1%-24% entspricht und damit mit den Detektionsraten der hier aufgeführten Studien übereinstimmt. Mehrere Studien finden sich sowohl in der Übersichtsarbeit von Fiard et al. als auch in der hier gezeigten Aufstellung (11).

Ein zusätzlich verfolgter Ansatz ist der Vergleich von histopathologisch bestätigten Tumoren nach Prostatektomie und Läsionen in präoperativ durchgeführten MRT-Untersuchungen. Laut einer Studie von Le et al. übersah die MRT insgesamt 20% der Index Tumoren und 79% der Nicht-Index Tumoren mit deutlich besserer Performance bei großen, high-grade und Index-Tumoren (44). Borofsky et al. wählten 2018 denselben Ansatz und bewerteten zusätzlich primär übersehene Läsionen mithilfe PI-RADS v2 nach. Mindestens ein klinisch relevanter Tumor wurde in 26% der Fälle übersehen, die Größe in 8% der Fälle unterschätzt. Von den primär übersehenen und dann nachbewerteten Läsionen wurden 58% auch im zweiten Anlauf nicht gesehen oder als benigne bewertet. Bei Personen, deren Prostatakarzinom übersehen wurde, konnte keine konsistente klinische Eigenschaft festgestellt werden; sie hatten jedoch insgesamt niedrigere PSA-Werte (45). Bei diesen Untersuchungen muss jedoch beachtet werden, dass nur die Personen betrachtet werden, welche nach Diagnose des Prostatakarzinoms eine radikale Prostatektomie erhielten. Da zu dieser vermehrt bei einer mittleren und hohen Risikoeinschätzung geraten wird (8), sind also möglicherweise weniger Personen mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom in den Studien enthalten. Die Aussagekraft über die Sichtbarkeit dieser Karzinome ist somit eingeschränkt.

2.2.3 Prädiktoren für ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom nach negativer MRT

Mehrere Arbeiten haben sich damit beschäftigt, welche Parameter Prädiktoren für das Auftreten von (klinisch signifikanten) Prostatakarzinomen nach negativer mpMRT darstellen. Filson et al. identifizierten 2016 Alter und geringes Prostatavolumen als Prädiktoren für ein Prostatakarzinom und Alter und PSA-Dichte als Prädiktoren für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nach negativer mpMRT (12). Distler et al. identifizierten zwar keine direkten Prädiktoren, stellten jedoch fest, dass die Kombination aus einem negativen MRT-Befund und einer PSA-Dichte < 0,15 ng/ml/cm³ den negativ prädiktiven Wert der MRT von 79% auf 89% erhöhte (46). 2017 entwickelten Washino et al. Risikokategorien, um jene Personen zu

charakterisieren, bei welchen auf eine Biopsie verzichtet werden kann: In der Niedrigrisikogruppe (PI-RADS v2-Klassifikation ≤ 3 und PSA-Dichte $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$), welcher 44 der insgesamt 288 eingeschlossenen Patienten angehörten, wurde kein klinisch signifikantes Prostatakarzinom gefunden, sodass die Autor*innen zu dem Schluss kamen, dass diese Subgruppe Biopsien potentiell vermeiden könnte (13). In einer Studie von Panebianco et al. zeigten sich niedrigeres Alter, höheres PSA und höhere PSA-Dichte als Prädiktoren für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nach negativer MRT (14). In einer Studie von An et al. aus dem Jahre 2018 zeigten sich in der uni- und multivariaten Analyse keine Prädiktoren für das Auftreten von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nach negativer MRT, die Aussagekraft der Studie ist durch die geringe Anzahl an Teilnehmenden – 114 - und auch die geringe Anzahl an biopsie-naiven Personen - 20 - jedoch eingeschränkt (36). Oishi et al. identifizierten 2019 in einem umgekehrten Ansatz eine PSA-Dichte $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ und eine negative Vorbiopsie als Prädiktoren für die Abwesenheit von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nach negativer MRT (41). Als mit einem falsch-negativen mpMRT-Ergebnis assoziierte Faktoren zeigten sich in einer Studie von Ma et al. an Personen mit einer PI-RADS-Klassifikation von 1 die niedrige T2-Signalintensität in der peripheren Zone und der PSA-Wert. Um die Sensitivität der PIRADS-Klassifikation von 1 zu maximieren, berechneten die Autor*innen einen PSA-Cut-off-Wert von 3,97 ng/ml, welcher mit dem allgemein etablierten Wert von 4 ng/ml übereinstimmt (43). Liang et al. analysierten 2021 ebenfalls Prädiktoren für die Abwesenheit eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms bei negativer biparametrischer (anstatt multiparametrischer) MRT (bpMRT). Niedriges Alter, ein hohes Prostatavolumen, eine niedrige PSA-Dichte und interessanterweise eine auffällige digital-rektale Untersuchung stellten negative prädiktive Faktoren dar. Zudem ergab die Studie, dass der negativ prädiktive Wert der bpMRT von 84% auf 98% anstieg, wenn ein negatives MRT-Ergebnis in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ vorlag (15). Wagaskar et al. entwickelten und validierten 2021 ein Modell zur Vorhersage von Prostatakarzinomen und klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nach negativer mpMRT. Dieses enthielt die Faktoren „positive Familienanamnese für Prostatakarzinom“, PSA-Dichte und 4Kscore, welche sich in der multivariablen Analyse als signifikante Faktoren für das Auftreten von klinisch signifikantem Prostatakarzinomen und Prostatakarzinomen allgemein gezeigt hatten. Beim 4Kscore handelt es sich um ein Vorhersagetool für klinisch signifikante Prostatakarzinome, welches vier Kallikreine (Gesamt-PSA, freies PSA, intaktes PSA und humanes Kallikrein 2 (hk2)), sowie die klinischen Parameter Alter, Ergebnis der DRU und die Prostatabiopsieanamnese miteinbezieht (47). Mithilfe des in dieser Studie entwickelten Vorhersagetools ließen sich (bei der Annahme eines Schwellenwerts von 40) 47% der unauffälligen Biopsien und die Diagnose von 15% der klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen vermeiden, zum Preis von 10% übersehenen klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (16). Die Fallzahlen waren jedoch gering und das Akzeptieren von 10% übersehenen klinisch signifikanten Prostatakarzinomen kann als zu hoch angesehen werden, was eine weitere Entwicklung beziehungsweise Überprüfung dieses Ansatzes nötig machen wird. 2020 analysierten Norris et al. anhand des Untersuchungskollektivs der PROMIS-Studie (48) die Eigenschaften in der mpMRT übersehener Prostatakarzinome. Nach einer der verwendeten Definitionen des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms (Gleason $\geq 3+4$ jeder Länge oder MCCL (maximum cancer core length) $\geq 4 \text{ mm}$) übersah die TRUS-Biopsie 40%, die mpMRT 13% der klinisch signifikanten Prostatakarzinome. Die in der mpMRT übersehenen klinisch signifikanten Prostatakarzinome hatten signifikant niedrigere Gleason-Scores (Gesamt- und Maximal-), kürzere MCCL und die Betroffenen hatten eine niedrigere PSA-Dichte. Würde man eine Biopsie ab einer PSA-Dichte von $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ empfehlen, würden nur noch 9% der klinisch signifikanten Prostatakarzinome übersehen, ab einer PSA-Dichte von $0,1 \text{ ng/ml/cm}^3$ wären es 3% (19). Allerdings würde Personen mit erhöhter PSA-Dichte im klinischen Setting keine Mapping-Biopsie angeboten, die in der PROMIS-Studie den Referenztest darstellte, sondern eine systematische, welche wiederum klinisch signifikante Prostatakarzinome übersehen würde.

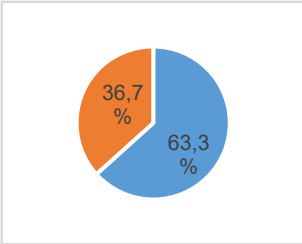
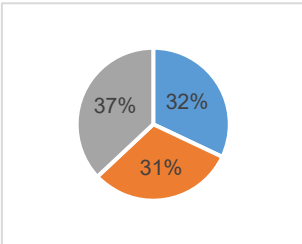
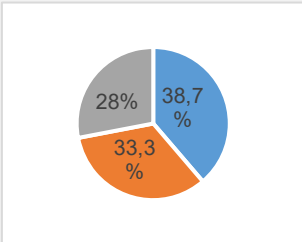
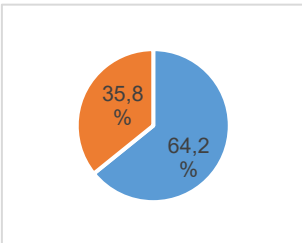
In einer Studie zum Vergleich von MRT-Läsionen und im Prostatektomiepräparat gesicherten Karzinomen von Kido et al. zeichneten sich die im mpMRT nicht nachweisbaren Karzinome

durch niedrigere PSA- und PSA-Dichte-Werte der Betroffenen, eine kleine Prostatagröße, eine geringere Zellularität (ADC höher) und eine geringere D'Amico-Risiko-Klassifizierung (low risk) aus (49). Wie schon in der Einleitung beschrieben, haben Studien darüber hinaus gezeigt, dass in der mpMRT unsichtbare Prostatakarzinome kleiner und weniger aggressiv (niedrigere Gleason-Scores) sind, eine niedrigere Zelldichte haben und weniger Risikogene im Gewebe aufweisen als sichtbare Karzinome (19-22).

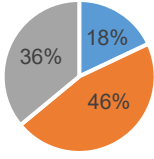
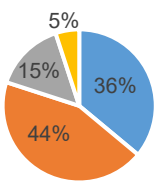
Klinisch interessant sind vor allem Risikofaktoren für klinisch signifikante Prostatakarzinome nach negativer mpMRT, da das Ziel der Diagnostik ist, diese zu erkennen und die klinisch insignifikanten Karzinome möglichst nicht zu detektieren und dadurch eine Übertherapie zu vermeiden. Laut der betrachteten Studien stellt die PSA-Dichte den am häufigsten identifizierten Risikofaktor und damit den stärksten Prädiktor für das Vorliegen von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen nach einer negativen mpMRT dar (Tabelle 4), was auch mit dem Ergebnis einer aktuellen Übersichtsarbeit übereinstimmt (17). In den meisten Fällen wurde ein Cut-off-Wert von $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ für die PSA-Dichte gewählt, um Risiken zu bestimmen.

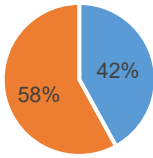
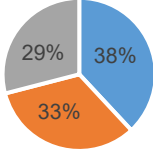
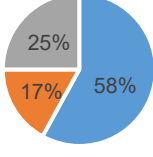
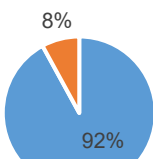
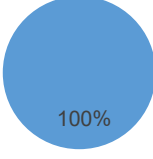
Tabelle 4: Literatur: Negative mpMRT und (cs)PCa

*AS = Active Surveillance, bpMRT = biparametrische MRT, Bx = Biopsie, csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom, DRU = digital-rektale Untersuchung, MRT = Magnetresonanztomographie, mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie, negBx = negative Biopsie, negMRT = negative MRT: PI-RADS <3, NPV = negativer prädiktiver Wert, PCa = Prostatakarzinom, Pat. = Patient*innen, PI-RADS = Prostate Imaging-Reporting and Data System, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, PSAD = PSA-Dichte, PVol = Prostatavolumen, PZ= periphere Zone, SBx = systematische Biopsie, TBx = gezielte Biopsie (targeted biopsy), TPMBx = Template-Prostata-Mapping-Biopsie, TTSBx = transperineale Template-Saturationsbiopsie*

Autor*in und Jahr	Studiendesign	Patient*innen und Vorgehen Anteil an: <ul style="list-style-type: none"> ■ Erstbiopsie ■ negative Vorbiopsie ■ AS ■ Restaging 	PCa und csPCa nach negMRT	Prädiktoren für (cs)PCa bei negMRT
Radtke et al. 2015 (50)	Prospektiv	294 Pat.: mpMRT + TTSBx +/- TBx 141 mit negMRT 	12% csPCa	
Filson et al. 2016 (12)	Prospektiv	1042 Pat.: mpMRT + SBx +/- TBx 217 mit negMRT 	42% PCa 16% csCPa	PCa: Alter und invers PVol (p < 0,05); csPCa: Alter und PSAD (p < 0,05)
Wysock et al. 2016 (51)	Prospektiv	75 Pat. mit negMRT + SBx 	19% PCa, 1% csPCa	
De Visschere et al. 2016 (40)	Retrospektiv	830 Pat.: mpMRT und Follow up ≥ 2 Jahre 391 Pat. mit negMRT 	32% PCa 10% csPCa	
Ahmed et al. 2017 (48),	Prospektiv	576 Pat.: mpMRT + SBx + TPMBx 158 mit negMRT	11% csPCa	

Norris et al. 2020 (19)				
Distler et al. 2017 (46)	Prospektiv	1040 Pat.: MRT + SBx +/- TBx 344 mit negMRT 	21% csPCa	
Washino et al. 2017 (13)	Retrospektiv	288 Pat.: MRT + SBx +/- TBx 132 mit negMRT 	16% csPCa	
Hansen et al. 2018	Prospektiv	807 Pat.: MRT + MRT-gesteuerte transperineale SBx +/- TBx 236 mit negMRT 	40% PCa 20% csPCa	
Panebianco et al. 2018 (14)	Retrospektiv	1255 Pat. mit negMRT, Follow-up ≥ 2 Jahre 	13% PCa, 5% csPCa	csPCa: Geringeres Alter ($p = 0,005$), PSA und PSAD ($< 0,001$)
An et al. 2018 (36)	Retrospektiv	114 Pat. mit negMRT + SBx	23% PCa 4% csPCa (alle bekannt und unter AS)	keine Prädiktoren erkennbar

				
Kim et al. 2018 (39)	Retrospektiv	<p>584 Pat. mit mpMRT + SBx +/- TBx</p> <p>485 Pat. mit negMRT</p> <p>Einschränkung: Definition negMRT hier PIRADS \leq 3</p> 	13% PCa 4% csPCa	
Mortezavi et al. 2018 (38)	Retrospektiv	<p>415 Pat. mit mpMRT+ TTSBx +/- TBx</p> <p>124 mit negMRT</p> 	44% PCa, 26% csPCa in TTSBx	
Van der Leest et al. 2019 (52)	Prospektiv	<p>626 Pat. mit mpMRT + SBx +/- in-bore TBx</p> <p>309 mit negMRT</p> 	23% PCa, 4% csPCa	
Oishi et al. 2019 (41)	Prospektiv	<p>135 Pat. mit negMRT + SBx</p> 	38% PCa, 18% csPCa	Prädiktoren für Abwesenheit von csPCa: PSAD < 0.15 ng/ml/cm ³ (p < 0,001) und negative Vorbiopsie (p = 0,005)
Regis et al. 2019 (53)	Prospektiv	<p>1128 Pat. mit MRT + SBx</p> <p>222 mit negMRT</p>	13% PCa 5% csPCa	csPCa: Kleines Prostatavolumen (p = 0,026)

				
Lu et al. 2019 (42)		100 Pat. mit negMRT + SBx 	27% PCa 3% csPCa	csPCa: Alter (p = 0,0071)
Ma et al. 2020 (43)	Retrospektiv	150 Pat. mit PI-RADS 1 + SBx 	27% PCa, 13% csPCa	PCa: Niedrige T2-Signalintensität in PZ (p = 0,006) und PSA (p = 0,03)
Liang et al. 2021 (15)	Retrospektiv	225 Pat. mit negativer bpMRT + SBx 	27% PCa, 16% csPCa	Prädiktoren für Abwesenheit von csPCa: Alter (p = 0,001), PVol (invers, p < 0,001), PSAD (p = 0,011) und auffällige DRU (p = 0,006)
Wagaskar et al. 2021 (16)	Retrospektiv	200 Pat. mit negMRT + SBx Vergleichsgruppe: 182 Pat. mit negMRT + SBx 	18% PCa, 8% csPCa Vergleichsgruppe: 21% PCa, 6% csPCa	PCa und csPCa: Positive Familienanamnese, PSAD und 4Kscore-Test (alle p < 0,05)

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungskollektiv

3.1.1 Grundlage

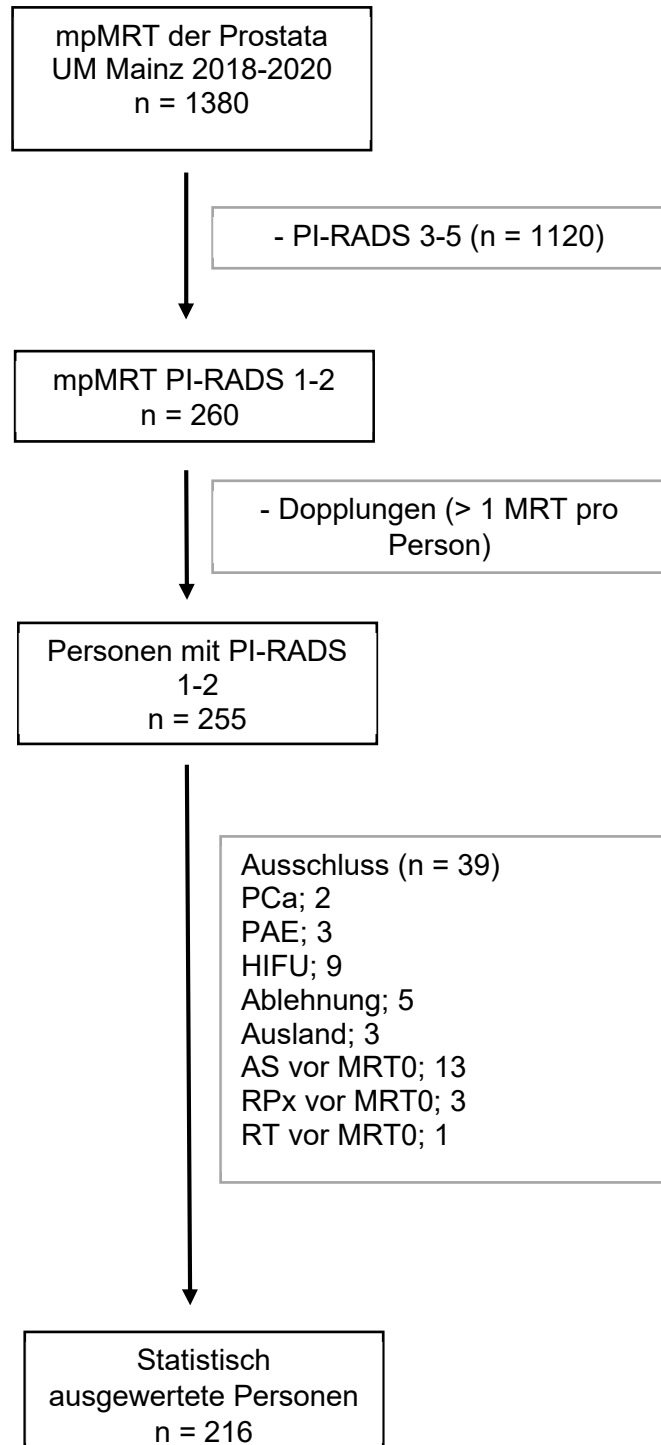
Die Datenerhebung basiert auf einer Aufstellung der Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz all jener Personen, die zwischen Januar 2018 und Dezember 2020 eine mpMRT der Prostata erhielten, welche eine PI-RADS-Klassifikation von < 3 aufwies. Diese Liste umfasste 260 mpMRTs. Fünf Personen waren in der Liste doppelt enthalten, die Anzahl der Personen mit unauffälliger mpMRT in diesem Zeitraum lag somit bei 255 (Abbildung 1).

3.1.2 Ausgeschlossene Personen

Eine Person wies ein eindeutig sichtbares Prostatakarzinom auf, welches jedoch nicht nach PI-RADS klassifiziert worden war. Zusätzlich waren drei Personen enthalten, die die mpMRT-Untersuchung als Vorbereitung auf eine Prostataarterienembolisation erhielten, welche eine interventionell-radiologische, minimalinvasive Therapie der benignen Prostatahyperplasie darstellt, welche klinisch bereits etabliert ist. Langzeitergebnisse stehen jedoch noch aus (54). Die Betroffenen wurden ausgeschlossen, da die mpMRT nicht der Diagnose eines Prostatakarzinoms diene. Des Weiteren waren neun Personen in der Liste aufgeführt, die im Verlauf eine Behandlung mittels HIFU (hochintensiver fokussierter Ultraschall) erhielten, wobei es sich um ein noch nicht etabliertes Therapieverfahren des Prostatakarzinoms handelt, welches sowohl die deutsche, als auch die europäische Leitlinie als experimentell und noch nicht ausreichend untersucht ansehen (7, 8). All jene Personen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Drei Personen mit Wohnsitz in Dubai beziehungsweise dem Oman wurden ebenfalls ausgeschlossen, da ein Telefonkontakt nicht realisierbar war. Fünf Personen lehnten im Rahmen der telefonischen Nachbefragung die Teilnahme an der Studie ab und wurden in der Folge ausgeschlossen. Bei einer Person stellte sich heraus, dass eine in der MRT nicht durch eine PI-RADS-Angabe definierte Läsion ein eindeutiges Prostatakarzinom dargestellt hatte, was ebenfalls zum Studienausschluss führte. 22 Personen waren im Zeitraum der telefonischen Datenerhebung wiederholt nicht erreichbar, sodass lediglich die bereits vorhandenen Daten eingeschlossen werden konnten. Neun Personen lehnten eine Befragung ab, stimmten aber einer Verwendung der bereits vorhandenen Daten zu. Im weiteren Verlauf, vor Beginn der statistischen Auswertung, wurden 13 Personen ausgeschlossen, welche sich bereits vor Durchführung der zum Einschluss führenden MRT-Untersuchung in einer Situation der „Active Surveillance“ befunden hatten, bei denen zu diesem Zeitpunkt also bereits ein diagnostiziertes (Niedrigrisiko-) Prostatakarzinom vorlag. Ebenso wurden drei Personen ausgeschlossen, welche vor Durchführung der Ausgangs-MRT eine radikale Prostatektomie erhalten hatten, die MRT also im Rahmen der Nachsorge erfolgte, und eine Person, die bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms bereits vor der MRT-Untersuchung per Strahlentherapie behandelt worden war. Somit wurden schließlich die Daten von 216 Personen statistisch ausgewertet.

Abbildung 1: Flussdiagramm Untersuchungskollektiv

AS = Active Surveillance, HIFU = hochintensiver fokussierter Ultraschall, mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie, MRT0 = Einschluss-MRT, PAE = Prostataarterienembolisation, PCa = Prostatakarzinom, PI-RADS = Prostate Imaging-Reporting and Data System, RPx = Radikale Prostatektomie, RT = Strahlentherapie, UM = Universitätsmedizin



3.1.3 Repräsentativität

Das untersuchte Kollektiv war insofern sehr heterogen, als dass Personen mit bestehenden Vorerkrankungen beziehungsweise -operationen der Prostata und im Anschluss an die mpMRT erfolgten Behandlungen von benignen Erkrankungen der Prostata eingeschlossen wurden. Die Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine MRT-Untersuchung mit einer PI-RADS-Klassifikation von 1 oder 2 an der Universitätsmedizin Mainz zwischen 2018 und 2020 und das Vorliegen mindestens eines PSA-Wertes. Zudem musste der Biopsiestatus (Biopsie erfolgt (mit Ergebnis) versus keine Biopsie erfolgt) nach der negativen mpMRT ersichtlich sein.

Durch die telefonische Nachbefragung war es möglich, all jene Personen zu betrachten, welche die Behandlung, Nachsorge oder aber die weitere Vorsorge nicht am Universitätsklinikum durchführen ließen. Dies ist von großer Relevanz für den klinischen Alltag, da dies, gerade in einem bevölkerungsschwachen Bundesland wie Rheinland-Pfalz mit nur einem Universitätsklinikum, eher die Regel darstellt. Ziel der Untersuchung war es, die klinische Situation möglichst realistisch abzubilden.

Die Teilnahmebereitschaft an der telefonischen Nachbefragung war sehr hoch. Von 215 angerufenen Personen lehnten lediglich fünf die Teilnahme ab. Neun Personen konnten oder wollten nicht an der Nachbefragung teilnehmen, stimmten aber der Verwendung bereits vorhandener Daten zu.

3.2 Vorgehen und Methodik

3.2.1 Konzipierung und primäre Datenerhebung

Zu Beginn erfolgte die Konzipierung einer Excel-Tabelle mit einer Übersicht über all jene Daten, welche erfasst werden sollten, um den weiteren Verlauf nach unauffälliger mpMRT der Prostata zu untersuchen. Die primäre Datenerhebung erfolgte aus der Patient*innen-EDV (SAP-System) der Universitätsmedizin Mainz und umfasste zunächst Untersuchungsbefunde, welche in der Universitätsmedizin erhoben, sowie Vorbefunde, welche in das System eingepflegt worden waren.

Folgende Daten wurden erfasst:

Laborwerte/klinische Untersuchung:

- Gesamt-PSA in ng/ml
- freies PSA in ng/ml
- PSA-Dichte in ng/ml/cm³ (Wert zum Zeitpunkt der negativen mpMRT mithilfe des in der mpMRT bestimmten Prostatavolumens und des zuletzt bestimmten PSA-Wertes)
- Datum und Ergebnis der digital-rektalen Tastuntersuchung der Prostata (suspekt versus asuspekt)

MRTs:

- Alter bei der zum Einschluss führenden MRT-Untersuchung der Prostata
- Datum der MRT-Untersuchungen (-2, -1, 0, 1, 2, 3; in zeitlicher Abhängigkeit zur Einschluss-MRT (MRT0))
- Prostatavolumina (Bestimmung im Rahmen der MRT-Untersuchungen; sofern nicht angegeben erfolgte die Berechnung anhand der bestimmten Prostatamaße. Die verwendete Formel lautet: Länge x Tiefe x Höhe x 0,52 (27))
- Einschränkung in der Beurteilbarkeit der MRT
- Anzahl der PI-RADS-Läsionen (0 bis 4, entsprechend PI-RADS (27))
- Anzahl der Indexläsionen im Falle von weiteren MRTs (Definition: PI-RADS \geq 3)
- PI-RADS-Klassifikation und genaue Lokalisation der einzelnen Läsionen anhand der PI-RADS Sector Map (30)

- Transitionalzone/periphere Zone/anteriores fibromuskuläres Stroma (AFS)/zentrale Zone
- Basis/Mitte/Apex
- medial/lateral
- anterior/posterior
- Seite (rechts/links)
- Nebenbefunde in der mpMRT
 - BPH
 - Prostatitis (aktiv, chronisch, chronisch-aktiv)
 - Postentzündliche Veränderungen
 - Kalzifikationen
 - Einblutungen

Biopsien:

- Stanzbiopsien der Prostata (-3, -2, -1, 0, 1, 2; Biopsie 0 in Folge der MRT0)
 - Anzahl der Stanzzyylinder
 - Anzahl der gezielten Biopsien im Falle einer MRT/TRUS-Fusionsbiopsie
 - Anzahl der jeweils positiven Biopsien (randomisiert und gezielt)
 - Gleason-Score
 - Art der Probengewinnung der positiven Biopsie (randomisiert oder gezielt)
 - Nebenbefunde in der histopathologischen Untersuchung der Stanzzyylinder
 - BPH
 - Prostatitis (aktiv, chronisch, chronisch-aktiv)
 - Atrophie
 - Konkremente

Im Falle der Diagnose eines Prostatakarzinoms:

- Therapiestrategie
 - Active Surveillance (AS)
 - Radikale Prostatektomie (RPx)
 - Strahlentherapie
 - Watchful Waiting (WW)
 - Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)
- Datum der durchgeführten Therapie
- gegebenenfalls: RPx
 - Datum
 - TNM-Formel
 - Gleason-Score
 - Resektionsstatus
 - Nachtherapie

Deobstruierende Operationen der Prostata (vor oder nach MRT0):

- Datum
- Art der Operation
 - TURP
 - Laserenukleation der Prostata (LEP)
 - Adenomenukleation
- sofern eine histopathologische Untersuchung möglich war:
 - Hinweis auf Malignität

3.2.2 MRT- und Biopsieprotokoll an der Universitätsmedizin Mainz

Von den 1380 im Zeitraum von 2018 bis 2020 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten mpMRTs wurden 1372 in einem 3-Tesla-Gerät und 8 in einem 1,5-Tesla-Gerät durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll umfasste in diesen Jahren eine T1-gewichtete (T1W), eine T2-gewichtete (T2W), eine diffusionsgewichtete (DWI, diffusion weighted imaging) und eine dynamisch kontrastverstärkte (DCE) Sequenz. Die mpMRT-Aufnahmen wurden mittels PI-RADS v2 beziehungsweise v2.1 bewertet.

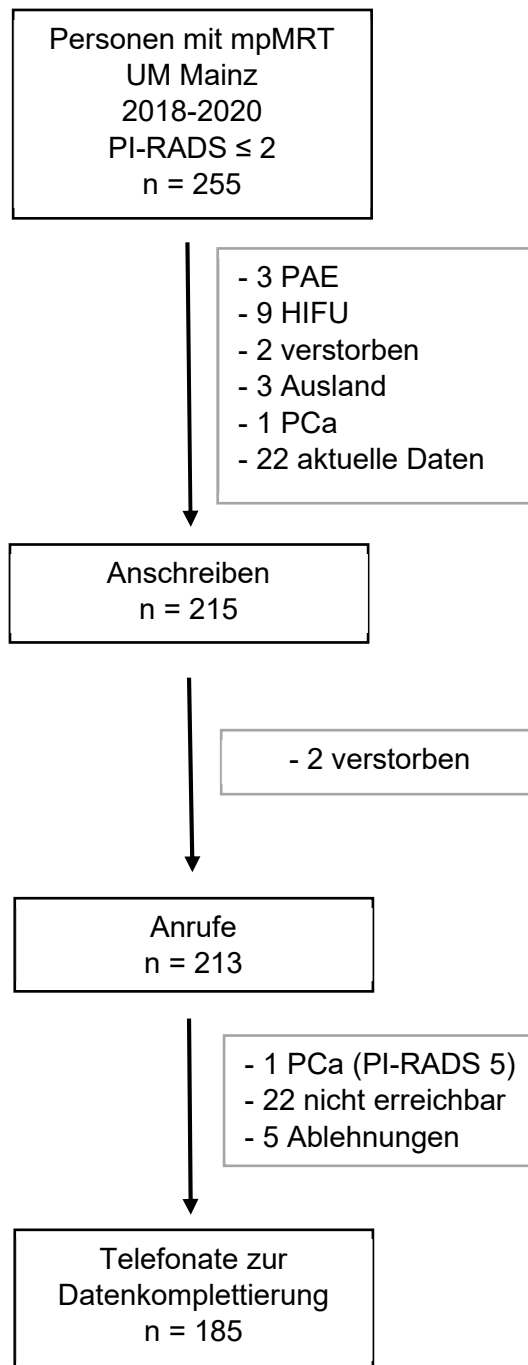
Die systematische Prostatabiopsie erfolgte an der Klinik für Urologie als eine TRUS-gesteuerte 12-fach Biopsie unter Lokalanästhesie und Antibiotikaphylaxe. Gezielte Biopsien wurden als MRT/TRUS-Fusionsbiopsie mithilfe der Fusionssoftware „*Hi ViSiOn Ascendus*“ von Hitachi Medical Systems durchgeführt und es wurden mindestens drei gezielte Biopsien suspekter Bereiche zusätzlich entnommen.

3.2.3 Kontaktaufnahme und sekundäre Datenerhebung

Von 22 Personen lagen nach Einpflegen der bereits vorhandenen Daten in die für die Studie konzipierte Tabelle ausreichende und aktuelle Informationen vor. 215 Personen wurden nach einem positiven Votum der Ethikkommission Rheinland-Pfalz (Antragsnummer: 2021-15732) per Anschreiben (siehe Anhang) über die Studie und einen im Anschluss erfolgenden Anruf zur Erhebung weiterer Befunde informiert. Bei der Erstellung der Telefonliste stellte sich heraus, dass zwei der betroffenen Personen zwischenzeitlich verstorben waren, sodass insgesamt 213 Personen zwischen dem 21.06.2021 und dem 13.07.2021 telefonisch kontaktiert wurden.

Im Rahmen der telefonischen Nachbefragung wurde anhand eines von der Ethikkommission Rheinland-Pfalz gebilligten Leitfadens vorgegangen (siehe Anhang). Zunächst erfolgte die Abfrage der Zustimmung zum Einschluss der Daten, dann wurde das Datum der letzten urologischen Vorsorgeuntersuchung, der aktuelle und bei Bedarf auch weiter zurückliegende PSA-Werte (wenn vorhanden PSA und freies PSA) abgefragt. Danach wurden die Personen gefragt, ob und wann sie weitere Stanzbiopsien oder aber weitere MRT-Untersuchungen der Prostata erhalten und welches Ergebnis diese gezeigt hatten. Zuletzt wurde abgefragt, ob Operationen an der Prostata vorgenommen wurden, wenn ja, welcher Art diese gewesen waren, an welchem Datum sie erfolgt waren und gegebenenfalls welches histopathologische Ergebnis sie gezeigt hatten. Hatte die betroffene Person die Informationen nicht vorliegen, so wurden Rückruftermine vereinbart oder sie sendeten ihre Befunde per Fax oder E-Mail. Ebenso wurde mit für die telefonische Übermittlung zu ausführlichen Befunden verfahren. Mit den so gewonnenen Informationen wurde die Datentabelle komplettiert.

Abbildung 2: Flussdiagramm Kontaktaufnahme



3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Verwendete Programme und deskriptive Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mithilfe des Statistikprogramms „RStudio“ (Version 2021.09.0) durchgeführt. Die Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.3.2 Uni- und multivariate Regressionsanalyse

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen potenziellen Einflussfaktoren und den Endpunkten „Prostatakarzinom ja versus nein“ und „Biopsie ja versus nein“ untersucht. Die multivariate Regressionsanalyse erfolgte zur Untersuchung des Einflusses der Gesamtheit der betrachteten potenziellen Einflussfaktoren auf diese Endpunkte. Kovariablen waren Alter bei Einschluss-MRT, PSA-Wert, freies PSA, Prostatavolumen, Vorliegen versus Abwesenheit einer PI-RADS-Klassifikation, Vorbiopsie versus keine Vorbiopsie und je nach Endpunkt PSA-Dichte.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften des Untersuchungskollektivs

In den Tabellen 5 und 6 sind die Eigenschaften des Untersuchungskollektivs dargestellt. In Tabelle 5 finden sich das Alter und die erhobenen Laborparameter sowie das Prostatavolumen bei mpMRT, in Tabelle 6 die Eigenschaften bezüglich Voruntersuchungen und nachfolgenden Untersuchungen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 21,5 Monate (Interquartilsabstand (IQR) 14,5;28,0).

*Tabelle 5: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs – Parameter
Alle Werte bei Einschluss-mpMRT bzw. bei der letzten zuvor erfolgten Blutentnahme*

Eigenschaft/ Variable	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Alter	66,0 Jahre [58,0;71,0]
PSA	6,50 ng/ml [4,97;9,20]
Freies PSA	1,36 ng/ml [0,88;2,12]
PSA-Dichte	0,10 ng/ml/cm ³ [0,07;0,14]
Prostata-Volumen	68,5 ml [47,7;100]
Nachbeobachtungszeitraum	21,5 Monate [14,5;28,0]

Tabelle 6: Eigenschaften des Untersuchungskollektivs – Untersuchungen und Outcome

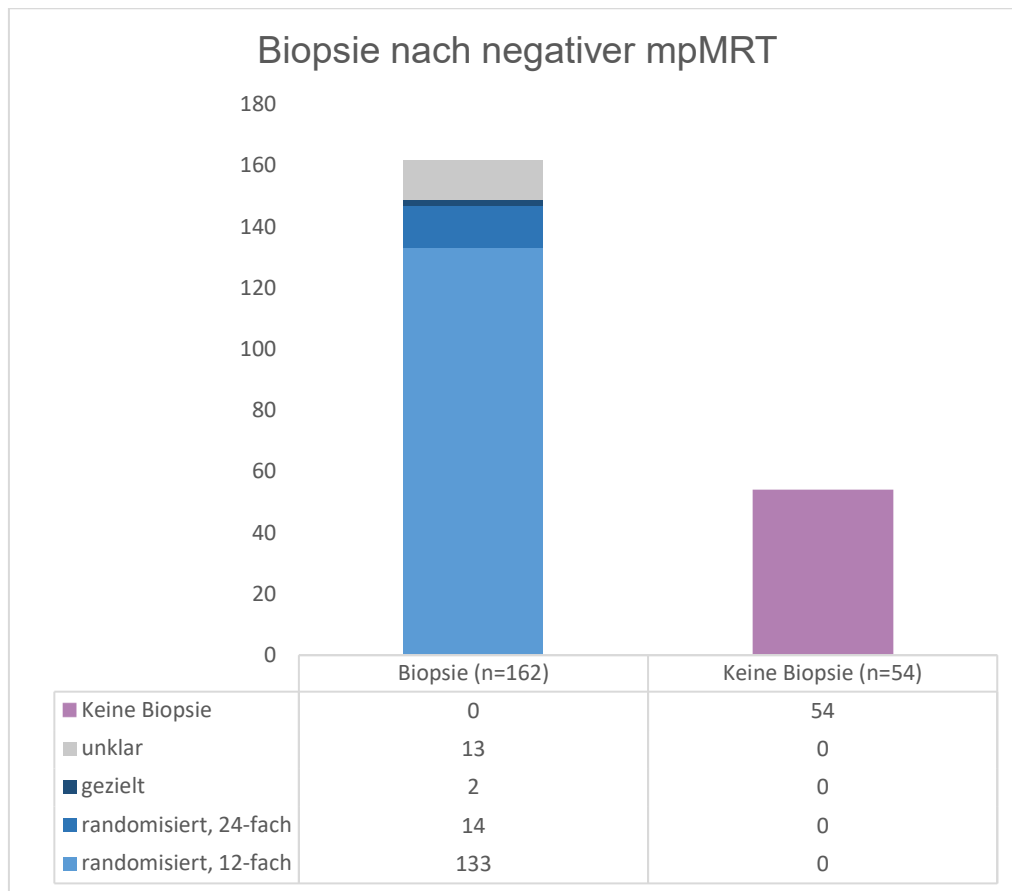
Eigenschaft/ Variable	Anzahl der Betroffenen (prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv), n = 216
Vorbiopsie	63 (29,2%)
Biopsie nach mpMRT	162 (75%)
randomisiert, 12-fach	133
randomisiert, 24-fach	14
gezielt	2
unklar	13
Keine Biopsie nach mpMRT	54 (25%)
Follow-up MRT	
0	194
1	20
2	1
3	1
PCa	34 (15,7%)
csPCa	11 (5,1%)

4.2 Biopsie nach negativer mpMRT

4.2.1 Deskriptive Statistik

Bei 162 (75%) der Betroffenen wurde nach der negativen mpMRT eine Biopsie durchgeführt, bei den verbleibenden 54 (25%) Betroffenen wurde auf eine Biopsie verzichtet. Abbildung 3 zeigt die Verteilung nach Art der durchgeführten Biopsie. Mit Abstand am häufigsten wurde eine systematische TRUS-gesteuerte 12-fach Stanzbiopsie durchgeführt. Zwei Betroffene erhielten trotz negativem mpMRT-Befund eine gezielte MR/TRUS-Fusionsbiopsie: Bei einer Person war der Befund als „unklar“ angegeben, jedoch nicht nach PI-RADS klassifiziert worden. Bei dem zweiten Betroffenen lag laut radiologischer Beurteilung keine PI-RADS-Läsion vor, eine vier Monate zuvor erfolgte mpMRT-Untersuchung hatte jedoch eine PI-RADS 3-Läsion gezeigt, welche zusätzlich gezielt biopsiert wurde, in der histopathologischen Untersuchung jedoch keinen Anhalt auf Malignität zeigte.

Abbildung 3: Biopsie nach negativer mpMRT



In Tabelle 7 sind die Eigenschaften der Subgruppe der nach negativer mpMRT biopsierten Personen aufgeführt. 116 (71,6%) Personen erhielten während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 19,8 Monaten eine Biopsie, 11 (6,79%) zwei und 35 (21,6%) drei Biopsien. 45 (27,8%) hatten vor der mpMRT-Untersuchung bereits eine Biopsie der Prostata erhalten, 117 (72,2%) waren biopsie-naiv. 90,7% der biopsierten Personen zeigten nebenbefundlich eine benigne Prostatahyperplasie (Anhang 1), 21% erhielten in der Folge eine operative beziehungsweise interventionelle Therapie der BPH.

Tabelle 7: Subgruppe „Biopsie nach negativer mpMRT“ (Auszug)

MRT0 = Einschluss-MRT, MRT1 = erste MRT nach Einschluss-MRT (sofern erfolgt), MRT2 = zweite MRT nach Einschluss-MRT (sofern erfolgt), MRT3 = dritte MRT nach Einschluss-MRT (sofern erfolgt)

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Alter bei MRT0 [Jahre]		65,5 [58,0;70,0]
PSA [ng/ml]		6,73 [5,08;9,40]
Freies PSA [ng/ml]		1,31 [0,90;2,06]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,10 [0,07;0,15]
Prostata-Volumen [ml]		68,5 [48,6;100]

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Follow-up [Monate]		19,8 [14,3;26,8]
Biopsieart		
systematisch, 12-fach	133 (82,1)	
systematisch, 24-fach	14 (8,64)	
gezielt (MRT/TRUS-Fusion)	2 (1,23)	
unklar	13 (8,02)	
Anzahl an Biopsien nach negativer MRT0		
1	116 (71,6)	
2	11 (6,79)	
3	35 (21,6)	
Vorbiopsie		
nein	117 (72,2)	
ja	45 (27,8)	
Vor-MRTs		
0	143 (88,27)	
1	16 (9,88)	
2	3 (1,85)	
Anzahl Follow-up MRTs		
0	146 (90,1)	
1	14 (8,64)	
2	1 (0,62)	
3	1 (0,62)	
Malignität		
nein	130 (80,2)	
ja	32 (19,8)	
csPCa		
nein	153 (94,4)	
ja	9 (5,56)	
BPH-Therapie		
nein	102 (63,0)	
ja	34 (21,0)	

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
NA	26 (16,0)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0		
ja	75 (46,3)	
nein	87 (53,7)	
MRT1: Indexläsion	n= 16	
ja	9 (5,56)	
nein	7 (4,32)	
MRT2: Indexläsion	n=2	
ja	1 (0,62)	
nein	1 (0,62)	
MRT3: Indexläsion	n=1	
ja	0 (0,00)	
nein	1 (0,62)	

Tabelle 8 zeigt die Eigenschaften der Subgruppe der Personen, welche nach negativer mpMRT keine Biopsie erhielten. Ein Drittel hatte vor Durchführung der mpMRT bereits eine Biopsie erhalten, welche keinen Anhalt auf Malignität gezeigt hatte. Bei sechs (11,1%) der Personen in dieser Subgruppe wurde während des Nachbeobachtungszeitraums (hier im Mittel 24 Monate) eine weitere mpMRT durchgeführt. Zwei Personen wurden nach initialem Verzicht auf eine Biopsie nach einem auffälligen Befund in einer folgenden MRT-Untersuchung biopsiert und zeigten ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. 45 (83,3%) Personen zeigten nebenbefundlich eine benigne Prostatahyperplasie (Anhang 2), 14 (25,9%) wurden diesbezüglich in der Folge operativ beziehungsweise interventionell behandelt.

Tabelle 8: Subgruppe „Keine Biopsie nach negativer mpMRT“ (Auszug)

MRT0 = Einschluss-MRT, MRT1 = erste MRT nach Einschluss-MRT (sofern vorhanden)

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Alter bei MRT0 [Jahre]		69,0 [61,2;74,0]
PSA [ng/ml]		5,70 [4,60;8,28]
Freies PSA [ng/ml]		1,65 [0,79;2,19]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,09 [0,06;0,11]
Prostata-Volumen [ml]		70,7 [47,0;102]
Follow-up [Monate]		24,0 [16,9;30,0]
Anzahl an Biopsien nach negativer MRT0		

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
1	0 (0,00)	
2	2 (3,70)	
3	0 (0,00)	
Vorbiopsie		
nein	36 (66,7)	
ja	18 (33,3)	
Vor-MRTs		
0	46 (85,2)	
1	6 (11,1)	
2	2 (3,70)	
Anzahl Follow-up MRTs		
0	48 (88,9)	
1	6 (11,1)	
2	0 (0,00)	
3	0 (0,00)	
Malignität		
nein	52 (96,3)	
ja	2 (3,70)	
csPCa		
nein	52 (96,3)	
ja	2 (3,70)	
BPH-Therapie		
nein	40 (74,1)	
ja	14 (25,9)	
NA	0 (0,00)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0		
ja	25 (46,3)	
nein	29 (53,7)	
MRT0: Befundung eingeschränkt		
nein	51 (94,4)	
ja	3 (5,56)	
MRT1: Indexläsion		
	n = 6	

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
ja	4 (7,41)	
nein	2 (3,70)	

4.2.2 Univariate Regressionsanalyse

In Tabelle 9 sind Teile der Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse mit dem Endpunkt „Biopsie ja versus nein“ dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang.

Die Analyse zeigte, dass Personen, welche nach negativer mpMRT keine Biopsie erhielten, signifikant älter waren (69,0 versus 65,5 Jahre, $p = 0,027$). Darüber hinaus wiesen sie niedrigere PSA-Werte (5,7 versus 6,73 ng/ml, $p = 0,033$) und eine niedrigere PSA-Dichte (0,08 versus 0,1 ng/ml/cm³, $p = 0,027$) auf, als Personen, die biopsiert wurden. Bei Personen, welche keine Biopsie erhielten, wurde häufiger eine BPH-Therapie durchgeführt als bei Personen, die biopsiert wurden (25,9% versus 21,0%, $p = 0,007$). Allerdings lag zum Therapiestatus der biopsierten Personen in 16% der Fälle keine Information vor (Tabelle 7).

4.2.3 Multivariate Regressionsanalyse

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich lediglich das Alter als prädiktiver Faktor für die Durchführung einer Biopsie nach negativer mpMRT (Odds Ratio (OR) 0,907, 95%-Konfidenzintervall (CI) [0,853;0,959]; $p = 0,001$) (Tabelle 8).

Tabelle 9: Biopsie nach negativer mpMRT – Uni- und multivariate Analyse (Auszug)

IQR = Interquartilsabstand, CI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio, MRT0 = Einschluss-MRT

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	Biopsie n=162	Keine Biopsie n=54	OR [95% CI]	p ratio	p gesamt	OR [95% CI]	p- Wert
	n (%)	n (%)					
Vorbiopsie:					0,545		
nein	117 (72,2)	36 (66,7)	Ref.				
ja	45 (27,8)	18 (33,3)	1,30 [0,66;2,51]	0,441		0,782 [0,339;1,897]	0,58
PI-RADS- Läsion (1-2) in MRT0:					1,000		
nein	87 (53,7)	29 (53,7)	1,00 [0,54;1,87]	0,998		0,845 [0,382;1,843]	0,674
ja	75 (46,3)	25 (46,3)	Ref.	Ref.			
BPH-Therapie					0,007		

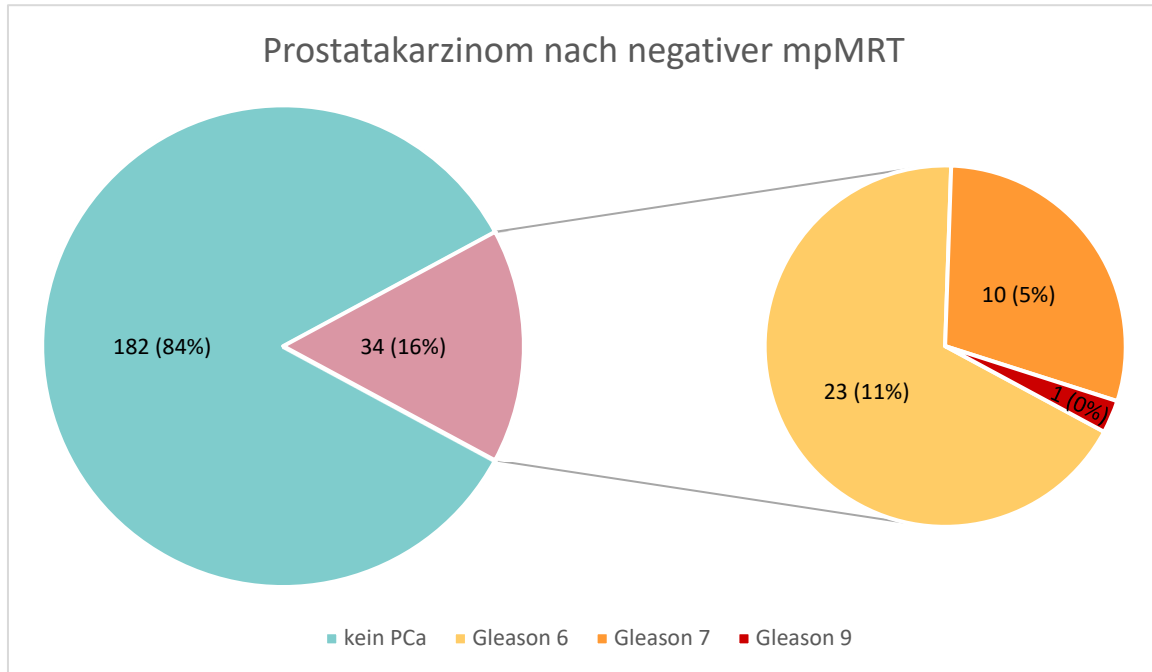
Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	Biopsie	Keine Biopsie	OR [95% CI]	p ratio	p gesamt	OR [95% CI]	p- Wert
	n=162 n (%)	n=54 n (%)					
nein	102 (63,0)	40 (74,1)					
ja	34 (21,0)	14 (25,9)					
NA	26 (16,0)	0 (0,00)					
	MW [IQR]	MW [IQR]					
Alter bei MRT0 [Jahre]	65,5 [58,0;70,0]	69,0 [61,2;74,0]	1,04 [1,00;1,08]	0,044	0,027	0,907 [0,853;0,959]	0,001
PSA vor MRT0 [ng/ml]	6,73 [5,08;9,40]	5,70 [4,60;8,28]	0,94 [0,86;1,01]	0,098	0,033	1,088 [0,859;1,391]	0,488
Prostata- Volumen [ml]	68,5 [48,6;100]	70,7 [47,0;102]	1,00 [0,99;1,00]	0,490	0,861	1,013 [0,998;1,032]	0,138
Freies PSA [ng/ml]	1,31 [0,90;2,06]	1,65 [0,79;2,19]	1,20 [0,90;1,59]	0,212	0,456	0,721 [0,430;1,137]	0,169
PSA Dichte [ng/ml/cm ³]	0,10 [0,07;0,15]	0,08 [0,06;0,11]	0,01 [0,00;1,43]	0,068	0,027	14,288 [0,000;10314092,758]	0,668

4.3 Malignität nach negativer mpMRT

4.3.1 Deskriptive Statistik

Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von 21,5 Monaten (IQR 14,5;28,0) wurde bei 34 (15,7%) der Personen ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Bei 11 (5,1%) Personen handelte es sich um ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Laut der hier angewendeten Definition lag in der histopathologischen Betrachtung also ein Gleason-Score ≥ 7 und damit ein ISUP-Grad von ≥ 2 vor.

Abbildung 4: Prostatakarzinom nach negativer mpMRT



Der Tabelle 10 sind die Eigenschaften der Subgruppe der Personen mit Auftreten eines Prostatakarzinoms zu entnehmen: Sie waren zu 76,5% biopsie-naiv. 21 von 34 Betroffenen (61,8%) hatten in der Einschluss-mpMRT eine PI-RADS-Läsion mit der Klassifikation 1 oder 2 gezeigt, der Rest hatte keine sichtbare Läsion aufgewiesen. Abbildung 4 veranschaulicht die Anteile der Gleason-Grade an den diagnostizierten Prostatakarzinomen. In zwei Drittel der Fälle lag ein klinisch nicht-signifikantes Prostatakarzinom (Gleason 6) vor.

Tabelle 10: Subgruppe „PCa nach negativer mpMRT“ (Auszug)

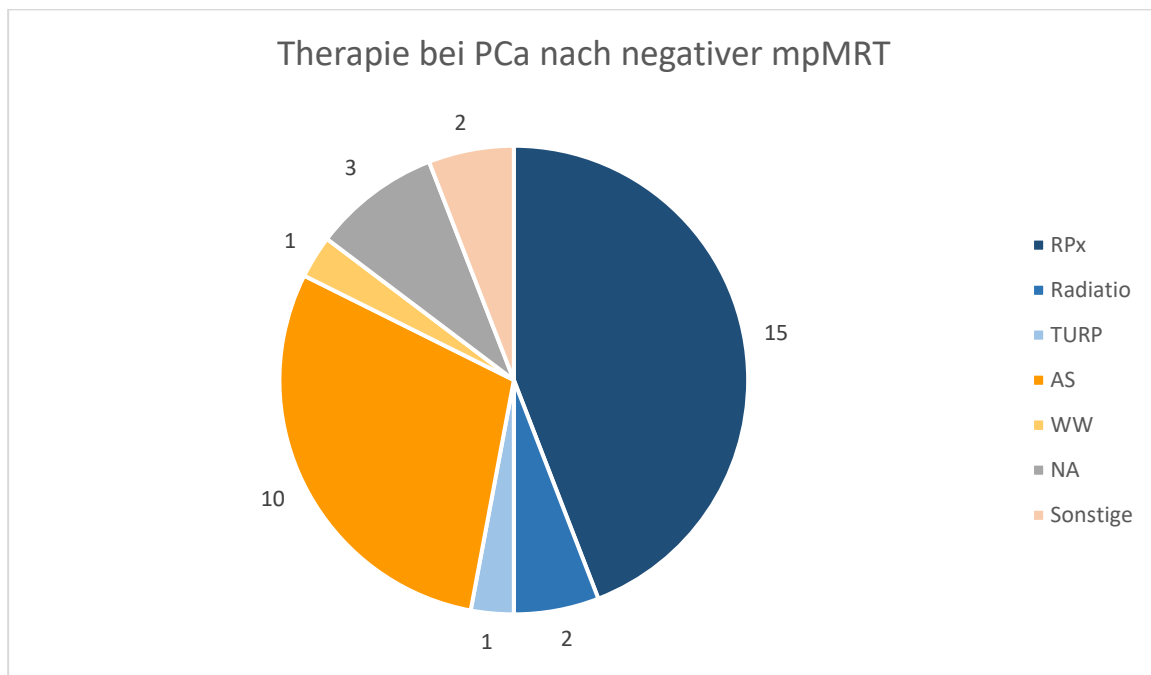
Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
n=34		
Biopsie:		
keine	2 (5,88)	
randomisiert 12-fach	29 (85,3)	
randomisiert 24-fach	3 (8,82)	
gezielt	0 (0,00)	
unklar	0 (0,00)	
Vorbiopsie:		
nein	26 (76,5)	
ja	8 (23,5)	
Gleason Score:		
6	23 (67,6)	

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
	<i>n=34</i>	
7	10 (29,4)	
9	1 (2,94)	
D'Amico-Klassifikation:		
intermediate risk	8 (23,5)	
low risk	18 (52,9)	
keine Biopsie	2 (5,88)	
NA	6 (17,6)	
Aktive Therapie:		
nein	16 (47,1)	
ja	18 (52,9)	
RPx:		
nein	17 (50,0)	
ja	15 (44,1)	
NA	2 (5,88)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:		
nein	13 (38,2)	
ja	21 (61,8)	
Nebenbefund in MRT0: BPH		
nein	3 (8,82)	
ja	31 (91,2)	
Nebenbefund in MRT0: Prostatitis		
nein	20 (58,8)	
ja	14 (41,2)	
Alter bei MRT0 [Jahre]		67,0 [59,2;73,8]
Prostata-Volumen [ml]		50,5 [36,3;62,0]
PSA vor MRT0 [ng/ml]		6,40 [5,43;9,02]
Freies PSA [ng/ml]		1,08 [0,80;1,70]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,14 [0,09;0,20]

18 (52,9%) Betroffene erhielten nach der Diagnose eine aktive Therapie, davon 15 eine radikale Prostatektomie. Abbildung 5 zeigt, welche Therapien durchgeführt wurden. Die beiden unter „Sonstige“ geführten Personen sind folgendermaßen zu erklären: Bei einer Person war 2017 im Rahmen einer TURP ein inzidentelles Prostatakarzinom festgestellt worden. 2019

wurde eine mpMRT durchgeführt, welche unauffällig war und zum Studieneinschluss führte. Die anschließend durchgeführte Biopsie war negativ, ebenso wie das Resektat einer zweiten TURP 2020. Die zweite Person hatte 2019 ebenfalls im TURP-Resektat ein Prostatakarzinom gezeigt, welches in der mpMRT 2020 und der darauffolgenden Biopsie jedoch ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte. Trotzdem wurde diese Person offiziell nach einem Active Surveillance-Protokoll betreut.

Abbildung 5: Therapie bei PCa nach negativer mpMRT



Die Eigenschaften der Subgruppe der Personen, bei denen während des Nachbeobachtungszeitraums kein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Subgruppe „Kein PCa nach negativer mpMRT“ (Auszug)

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „Kein PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
<i>n=182</i>		
Biopsie:		
keine	52 (28,6)	
randomisiert 12-fach	104 (57,1)	
randomisiert 24-fach	11 (6,04)	
gezielt	2 (1,10)	
unklar	13 (7,14)	
Vorbiopsie:		

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „Kein PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
	<i>n=182</i>	
nein	127 (69,8)	
ja	55 (30,2)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:		
nein	103 (56,6)	
ja	79 (43,4)	
Nebenbefund in MRT0: BPH		
nein	21 (11,5)	
ja	161 (88,5)	
Nebenbefund in MRT0: Prostatitis		
nein	150 (82,4)	
ja	32 (17,6)	
Alter bei MRT0 [Jahre]		66,0 [58,0;71,0]
Prostata-Volumen [ml]		74,0 [49,9;103]
PSA vor MRT0 [ng/ml]		6,55 [4,90;9,20]
Freies PSA [ng/ml]		1,47 [0,92;2,18]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,09 [0,07;0,13]

4.3.2 Univariate Regressionsanalyse

In Tabelle 12 sind Teile der univariaten Regressionsanalyse dargestellt, eine vollständige Auflistung findet sich im Anhang.

Die Analyse ergab, dass die PSA-Dichte einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT darstellt ($p = 0,001$), wohingegen der PSA-Wert ($p = 0,569$) und das freie PSA ($p = 0,054$) dieses Kriterium nicht erfüllten. Personen, die ein Prostatakarzinom aufwiesen, hatten signifikant kleinere Prostata volumina (50,5 versus 74,0 ml, $p = 0,003$) und wiesen zudem in der Einschluss-mpMRT (MRT0) signifikant häufiger den Nebenbefund „Prostatitis“ auf als jene, bei welchen kein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde (41,2 versus 17,6%, $p = 0,004$).

4.3.3 Multivariate Regressionsanalyse

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich das Alter bei MRT0 ($p = 0,001$), der PSA-Wert ($p = 0,033$), das freie PSA ($p = 0,049$), das Prostata volumen ($p = 0,027$) sowie das Vorliegen von PI-RADS-Läsionen (klassifiziert als 1 oder 2) versus die Abwesenheit von PI-RADS-Läsionen ($p = 0,032$) als Prädiktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT (Tabelle 12).

Ergebnisse

Tabelle 12: PCa nach negativer mpMRT - Uni- und multivariate Analyse (Auszug)

IQR = Interquartilsabstand, CI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio

Variable			Univariate Analyse			Multivariate Analyse	
	Kein PCa	PCa	OR [95% CI]	p ratio	p gesamt	OR [95% CI]	p- Wert
	n=182 n (%)	n=34 n (%)					
Vorbiopsie:					0,560		
nein	127 (69,8)	26 (76,5)	Ref.				
ja	55 (30,2)	8 (23,5)	0,72 [0,29;1,64]				
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:					0,075		
nein	103 (56,6)	13 (38,2)	0,48 [0,22;1,01]	0,053		0,382 [0,153;0,908]	0,032
ja	79 (43,4)	21 (61,8)	Ref.				
Eingeschränkte Beurteilbarkeit MRT0: der					0,244		
nein	163 (89,6)	28 (82,4)	Ref.				
ja	19 (10,4)	6 (17,6)	1,86 [0,62;4,89]	0,251			
Nebenbefund MRT0: BPH in					0,775		
nein	21 (11,5)	3 (8,82)	Ref.				
ja	161 (88,5)	31 (91,2)	1,29 [0,41;5,97]	0,688			
Nebenbefund MRT0: Prostatitis in					0,004		
nein	150 (82,4)	20 (58,8)	Ref.				
ja	32 (17,6)	14 (41,2)	3,26 [1,47;7,17]	0,004			
Nebenbefund MRT0: Postinflammatorische Veränderungen in					0,594		
nein	157 (86,3)	28 (82,4)	Ref.				
ja	25 (13,7)	6 (17,6)	1,37 [0,47;3,48]	0,547			
Nebenbefund MRT0: Kalzifikationen in					1,000		
nein	171 (94,0)	32 (94,1)	Ref.				

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	Kein PCa	PCa	OR [95% CI]	p ratio	p gesamt	OR [95% CI]	p- Wert
	n=182	n=34					
	n (%)	n (%)					
ja	11 (6,04)	2 (5,88)	1,03 [0,14;4,15]	0,973			
	MW [IQR]	MW [IQR]					
Alter bei MRT0 [Jahre]	66,0 [58,0;71,0]	67,0 [59,2;73,8]	1,03 [0,98;1,08]	0,229	0,285	1,085 [1,021;1,160]	0,011
Prostata Volumen [ml]	74,0 [49,9;103]	50,5 [36,3;62,0]	0,99 [0,98;1,00]	0,028	0,003	0,982 [0,965;0,997]	0,027
PSA vor MRT0 [ng/ml]	6,55 [4,90;9,20]	6,40 [5,43;9,02]	0,99 [0,92;1,06]	0,812	0,569	1,222 [1,013;1,471]	0,033
Freies PSA [ng/ml]	1,47 [0,92;2,18]	1,08 [0,80;1,70]	0,60 [0,36;1,00]	0,050	0,054	0,431 [0,177;0,927]	0,049
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]	0,09 [0,07;0,13]	0,14 [0,09;0,20]	1624 [15,9;1656 89]	0,002	0,001		

5 Diskussion

Zum weiteren Vorgehen nach einer negativen mpMRT der Prostata bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht zum aktuellen Zeitpunkt noch kein Konsens. Diese Arbeit betrachtet den weiteren Verlauf von Personen, welche an der Universitätsmedizin Mainz eine negative MRT-Untersuchung der Prostata hatten und zielt darauf ab, Eigenschaften zu identifizieren, welche potenziell zur Vermeidung unnötiger Biopsien beitragen können.

5.1 Untersuchungskollektiv und Methoden

Das Studiendesign erfolgte zur Abbildung einer möglichst realistischen klinischen Situation, um Daten zu gewinnen, welche die Entscheidungsfindung zum Vorgehen nach negativer mpMRT im klinischen Alltag erleichtern können.

Die Arbeit weist mehrere Schwächen auf: Einmal waren die Radiolog*innen, welche die Befundung der mpMRT vornahmen, gegenüber klinischen Informationen nicht verblindet. Sie kannten die PSA-Werte, in der Folge ihrer eigenen Berechnung die PSA-Dichte und auch die (karzinomspezifische) Vorgeschichte der betroffenen Person. Dies entspricht dem normalen klinischen Setting, kann jedoch dazu geführt haben, dass im Falle eines grenzwertigen oder unklaren MRT-Befundes in Abwägung der anderen Parameter, welche auf ein Prostatakarzinom hindeuten können, eher eine höhere PI-RADS-Klassifikation vergeben wurde, als es in einem verblindeten Setting der Fall gewesen wäre. Auch war der verwendete MR-Tomograph nicht bei allen Untersuchungen derselbe und die durchgeführten MRT-Sequenzen können sich zumindest bei den extern erfolgten MRTs unterschieden haben. Da die älteste MRT-Voruntersuchung aus dem Jahre 2016 stammt, ist jedoch davon auszugehen, dass sich die durchgeführten MRT-Sequenzen und die Befundung und Klassifikation der

Läsionen mit dem inzwischen etablierten PI-RADS-Standard decken. Ein weiterer Faktor ist, dass auch Personen in die Studie eingeschlossen wurden, welche vor der Einschluss-MRT eine Therapie der Prostata (operativ, interventionell oder aber medikamentös) erhalten hatten. Dies kann die Beurteilbarkeit der Prostata in der mpMRT beeinflussen.

Eine prostataspezifische medikamentöse Vortherapie oder zum Zeitpunkt der mpMRT bestehende Therapie wurde nicht erfasst. Durch den Einschluss externer Vor- und Nachuntersuchungen (vor allen Dingen Biopsieuntersuchungen), erfolgte die pathologische Beurteilung durch verschiedenen Patholog*innen. Ein weiterer Schwachpunkt der Arbeit liegt in dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum, welcher im Mittel 21,5 (IQR 14,5;28,0) Monate betrug. Darüber hinaus fußt die Statistik bezüglich nicht-vorhandenem (klinisch signifikantem) Prostatakarzinom auf zumeist systematischen Biopsien oder klinischen Kontrollen, welche das Vorhandensein eines (klinisch signifikanten) Prostatakarzinoms jedoch nicht sicher ausschließen können. Es gibt also keine sicher karzinom-negativen Personen. Damit dies der Fall wäre, hätte der Abgleich der MRT-Bilder nur an Prostatektomiepräparaten erfolgen können. Hierbei würden jedoch Personen ohne gesichertes Prostatakarzinom nicht eingeschlossen werden können. Im umgekehrten Setting (Welche Personen mit gesichertem Prostatakarzinom und Prostatektomie hatten zuvor eine negative mpMRT?) wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt, um in der mpMRT unsichtbare (klinisch signifikante) Prostatakarzinome zu charakterisieren (44, 45, 49, 55). Auch hier würden nur die Personen eingeschlossen werden können, deren PCa entdeckt und auch operiert wurde, wodurch ein Selektionsbias entsteht.

Während der Endpunkt „Aufreten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms“ am relevantesten wäre, wurde in der vorliegenden Arbeit das Auftreten jedes Prostatakarzinoms gewählt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass im untersuchten Kollektiv lediglich 11 von 216 Personen ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (nach der hier verwendeten Definition ISUP-Grad ≥ 2) aufwiesen und die betrachtete Gruppe folglich zu klein gewesen wäre.

Die Abbildung des aktuellen Vorgehens an einer großen universitären urologischen Klinik nach einer unauffälligen mpMRT stellt eine große Stärke der Arbeit dar. Die Tatsache, dass Alter, Vorbehandlung, Vor-Biopsie(n) und die letztendliche Diagnose keine Ausschlusskriterien darstellten, erzeugte ein heterogenes Untersuchungskollektiv, welches den klinischen Alltag möglichst gut abbildet. Ein Selektionsbias bezüglich der Teilnahmebereitschaft ist zu vernachlässigen, da diese sehr hoch war und nur fünf Personen die Teilnahme ablehnten. Lediglich experimentelle Therapieverfahren (PAE oder HIFU im Verlauf), ein Wohnsitz im Ausland ohne telefonische Erreichbarkeit oder natürlich das gesicherte Vorliegen eines Prostatakarzinoms vor der Einschluss-MRT führten zum Studienausschluss.

Im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen weist die hier vorgestellte Arbeit mehrere Vorteile auf. Panebianco et al. beobachteten eine große Kohorte von 1255 Personen mit negativer mpMRT über mindestens zwei Jahre nach der mpMRT und hatten damit einen ähnlichen Ansatz wie diese Arbeit. Endpunkt war hier die für Prostatakarzinom diagnosefreie Überlebenswahrscheinlichkeit. Personen, welche nach negativer mpMRT keine Biopsie wünschten, wurden per PSA-Kontrollen und digital-rektaler Untersuchung überwacht und eine Biopsie erfolgte bei klinischer Indikation, wobei die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie immer bei der betroffenen Person lag. Der Einschluss in die Berechnungen der diagnosefreien Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte bei primär prostatakarzinom-negativen Personen jedoch nur, sofern mindestens eine weitere negative mpMRT (Mindestabstand 8-12 Monate) oder ein Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten am durchführenden Zentrum erfolgt war (14). Dies war für die Aussagefähigkeit der Studie sinnvoll, vernachlässigt jedoch alle Personen, die nach einer negativen mpMRT an einem großen Zentrum die weitere Vorsorge in Urologie- oder Allgemeinmedizin-Praxen durchführen lassen. Hier liegt ein Vorteil dieser Arbeit, welche durch die telefonische Nachbefragung diese Personen miteinschließen konnte. Auch Oishi et al. wählten 2019 ein weitaus beschränkteres Untersuchungskollektiv aus, indem sie all jene Personen ausschlossen, welche zum Beispiel bereits eine Behandlung einer benignen Prostatahyperplasie erhalten hatten oder aber deren mpMRT an einem anderen

Zentrum erfolgt war (41). Van der Leest et al. schränkten das Untersuchungskollektiv noch weiter ein, indem sie Personen unter 50 Jahren, über 75 Jahren und mit Vorbiopsie ausschlossen (52). Norris et al. untersuchten 2020 das Untersuchungskollektiv der PROMIS-Studie bezüglich des Aspekts der Charakterisierung unsichtbarer (klinisch signifikanter) Prostatakarzinome nach negativer mpMRT. Im Gegensatz zu unserer Arbeit wurde im Rahmen der PROMIS-Studie zusätzlich zur systematischen TRUS-Biopsie eine transperineale Kartierungsbiopsie als Referenzstandard durchgeführt und Prostatakarzinome wurden auch nach negativer mpMRT so sicherer entdeckt (19). Allerdings handelt es sich hier um ein Studiensetting, welches keine gängige Praxis ist. Wie auch in unserer Arbeit hatten die befundenden Radiolog*innen die PSA-Dichte vorliegen und waren so womöglich in ihrer Bewertung beeinflusst. Auch Wagaskar et al., die 2021 ein Vorhersagemodell für klinisch signifikante Prostatakarzinome nach negativer mpMRT anhand von klinischen Parametern entwickelten, waren mit der Auswahl des Untersuchungskollektivs und der Validierungsgruppe deutlich restriktiver: Personen mit Vorbiopsie, mit MRT-Bildern mangelhafter Qualität oder aber fehlender klinischer Informationen wurden ausgeschlossen (16). Dies kann wiederum dazu geführt haben, dass eine gewisse Gruppe von Personen, nämlich die, welche die weitere Vorsorge nicht an dem die Studie durchführenden Zentrum durchführen ließ, nicht betrachtet wurde.

Fiard et al. weisen in einem Review von 2020 darauf hin, dass alle retrospektiven Studien zu diesem Thema die Schwäche aufweisen, dass sie zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurden, zu dem bereits viele Personen nach negativer mpMRT auf eine Biopsie verzichteten und dass deswegen ein Selektionsbias besteht, wenn man nun die Personen betrachtet, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde (11).

Diesem Aspekt widmet sich diese Arbeit, indem sie eben nicht nur die biopsierten Personen betrachtet und nachbeobachtet, sondern auch die, die sich gegen eine Biopsie entschieden hatten. Dieser Ansatz soll eine möglichst realistische klinische Situation widerspiegeln und so dazu beitragen, die Entscheidung zum weiteren Vorgehen nach einer negativen mpMRT bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu erleichtern.

Hierzu sind jedoch größer angelegte, multizentrische Studien mit einem größeren Untersuchungskollektiv und einem längeren Nachbeobachtungszeitraum notwendig. Gerade dem Nachbeobachtungszeitraum wird hierbei jedoch ein ambivalenter Status zuteil, da bei langer Nachbeobachtung die Aussagekraft der initial negativen mpMRT immer geringer wird.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Welche Personen erhielten nach negativer mpMRT eine Biopsie? Welche nicht?

Im betrachteten Kollektiv wurde bei 75% der Personen nach der negativen mpMRT eine Biopsie durchgeführt, was der aktuellen deutschen Leitlinienempfehlung entspricht (7). Bei einem Viertel wurde jedoch auf die Biopsie verzichtet, das Risiko ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom zu übersehen also durch die betroffene und/oder die behandelnde Person als niedrig genug eingeschätzt.

In der Literatur variiert der Anteil an Personen, welche nach negativer mpMRT biopsiert werden erheblich: Im Untersuchungskollektiv von Wysock et al. erhielten lediglich knapp 30% eine 12-fach Stanzbiopsie. Allerdings wird hier keine Aussage zu anderen Biopsieformen oder möglicherweise außerhalb des Rahmens der Studie erfolgten Biopsien getroffen (51). Laut Panebianco et al. unterzogen sich in der Subgruppe der biopsie-naiven Personen 60% innerhalb von 30 Tagen nach negativer mpMRT einer systematischen Biopsie. Hierbei muss beachtet werden, dass auch bei initialer Entscheidung gegen eine Biopsie im Rahmen der Studie regelmäßige PSA-Kontrollen und digital-rektale Untersuchungen durchgeführt wurden (14). Im Rahmen der Studie von Ma et al. wurden 27% der Personen mit einem PI-RADS-Score von 1 in der initialen mpMRT im Anschluss systematisch biopsiert (43).

In der hier dargestellten Untersuchung waren Personen, welche nach negativer mpMRT keine Biopsie erhielten, signifikant älter, hatten niedrigere PSA-Werte und eine niedrigere PSA-Dichte (Tabelle 9). Dies gibt Hinweise darauf, welche Parameter in der klinischen Praxis herangezogen werden, um den Nutzen beziehungsweise die Notwendigkeit einer Biopsie abzuwägen. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich lediglich das Alter als unabhängiger Prädiktor. Das Alter spielt insofern eine Rolle, als die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entwickeln mit dem Alter steigt (4). Aufgrund des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms ist die Wahrscheinlichkeit, insbesondere im höheren Alter, an einer anderen Ursache zu versterben, hoch. Beträgt die karzinomunabhängige Lebenserwartung unter 10 Jahren, wird eine Früherkennungsuntersuchung aus diesem Grund nicht empfohlen (7). Dadurch ist erklärbar, warum bei älteren Personen mit Verdacht auf Prostatakarzinom eher auf eine Biopsie verzichtet wurde als bei jüngeren Personen mit dem gleichen Verdacht. Das Gesamt-PSA und die PSA-Dichte haben sich als Prädiktoren für das Prostatakarzinom bewährt und ihre Betrachtung und vor allen Dingen ihre Bestimmung nach der Entscheidung zum Verzicht auf eine Biopsie ist deswegen naheliegend und nach negativer mpMRT alternativ zur systematischen Biopsie durch die S3-Leitlinie empfohlen (7). Auf ihre Rolle für die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie wird in 5.2.5.3 und 5.2.5.4 näher eingegangen.

5.2.2 Hat eine negative mpMRT bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine beruhigende Wirkung auf Betroffene/Behandelnde?

Roehl et al. stellten 2002 fest, dass nahezu ein Drittel aller Personen nach einer negativen Biopsie bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine Re-Biopsie ablehnte. Dieser Anteil blieb auch nach der zweiten, dritten, vierten und fünften negativen Biopsie gleich (56). Auch Abraham et al. stellten 2015 fest, dass nach einer initial negativen Biopsie 79% der Betroffenen keine zweite Biopsie empfohlen bekamen beziehungsweise durchführen ließen. Nach einer zweiten, dritten und vierten negativen Biopsie waren es jeweils zwischen 35% und 40%, die auf eine Re-Biopsie verzichteten (57). Diese Zahlen verdeutlichen, dass der Verzicht auf eine invasive Diagnostik, große Bedeutung für die Betroffenen hat.

Es bleibt die Frage, ob Betroffene und Urolog*innen in der klinischen Praxis eine negative mpMRT als ausreichend empfinden, um auf eine systematische Biopsie zu verzichten. Im Rahmen der PRECISION-Studie, welche die gezielte Biopsie nach mpMRT der systematischen Biopsie gegenüberstellte, wurde herausgefunden, dass eine negative mpMRT einen größeren Beruhigungseffekt auf Behandelnde und Betroffene hatte als eine negative systematische Biopsie. Bei den allermeisten Betroffenen (87%) mit negativer mpMRT wurden im Anschluss PSA-Kontrollen durchgeführt, nur 3% entschieden sich für eine systematische Biopsie. Im Studienprotokoll war bei negativer mpMRT in der MRT-Gruppe kein Biopsieprotokoll vorgesehen, was dieses Ergebnis natürlich beeinflusste (33).

Im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung wurde bei einem Viertel der Personen nach negativer mpMRT auf die Durchführung einer Biopsie verzichtet, was, zumindest unter bestimmten Voraussetzungen, einen gewissen Beruhigungseffekt bezeugt.

Ein Drittel hatte vor Durchführung der mpMRT jedoch bereits eine Biopsie erhalten, welche keinen Anhalt auf Malignität gezeigt hatte, was einen zusätzlichen gewissen Beruhigungseffekt gehabt haben könnte. Bei sechs (11,1%) der nicht primär biopsierten Personen wurde während des Nachbeobachtungszeitraums (hier im Mittel 24 Monate) eine weitere mpMRT durchgeführt.

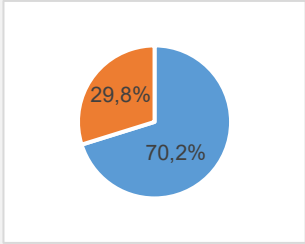
5.2.3 Wie gut kann die mpMRT (klinisch signifikante) Prostatakarzinome ausschließen?

Im Rahmen dieser Arbeit zeigten sich nach negativer mpMRT in Personen mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 21,5 Monaten bei 34 von 216 Personen (15,7%) ein Prostatakarzinom und bei 11 von 216 Personen (5,1%) ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Die Diagnoseraten nach negativer mpMRT in der Literatur sind in Tabelle 4 (Übersicht über 19 Studien) dargestellt. Für ein Prostatakarzinom allgemein lagen die Werte zwischen 13% und 44%, für ein klinisch

signifikantes Prostatakarzinom zwischen 1% und 26%. Die hier erhaltenen Diagnoseraten stimmen somit mit den bisher beschriebenen Raten überein.

Tabelle 13: Veröffentlichung dieser Arbeit – Übersicht

AS = Active Surveillance, csPCa = klinisch signifikantes Prostatakarzinom, MRT = Magnetresonanztomographie, mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie, negMRT = negative MRT: PI-RADS <3, PCa = Prostatakarzinom, Pat. = Patient*innen, PI-RADS = Prostate Imaging-Reporting and Data System, PSA = Prostata-spezifisches Antigen, PSAD = PSA-Dichte, PVol = Prostatavolumen

Autor*in und Jahr	Studiendesign	Patient*innen und Vorgehen Anteil an: <ul style="list-style-type: none"> ■ Erstbiopsie ■ negative Vorbiopsie ■ AS ■ Restaging 	PCa und csPCa nach negMRT	Prädiktoren für PCa bei negMRT
Diese Arbeit/ Haack et al. (2022) (58)	Retrospektiv	216 Pat. mit negMRT 	15,7% PCa 5,1% csPCa	Univariate Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Dichte • niedriges PVol • Nebenbefund Prostatitis Multivariate Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • PSA • freies PSA • PVol • PI-RADS-Läsion (vs. keine umschriebene PI-RADS-Läsion)

Bei der durchgeführten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die potenziell zur Diagnose eines (klinisch signifikanten) Prostatakarzinoms führenden Untersuchungen wurden also rein aufgrund der individuellen Entscheidung der betroffenen und/oder der behandelnden Person getroffen, und nicht durch ein einheitliches Studienprotokoll bestimmt. Dies stellt eine Schwäche der Arbeit dar, entspricht jedoch ihrem Anspruch, die Situation an einer großen urologischen Klinik in Deutschland und den eventuell nachgeschalteten ambulanten Einrichtungen realistisch abzubilden.

Da in der Literaturtabelle auch Studien aufgeführt sind, die genauere Vergleichsmethoden verwendeten als die systematische Biopsie (zum Beispiel TTSBx), sind höhere Diagnoseraten erklärbar. Diese Methoden haben jedoch aufgrund von hoher Invasivität und hohen Kosten in der klinischen Realität keinen Platz. Die vorliegende Arbeit kann der negativen mpMRT ebenfalls eine gute Sicherheit bezüglich der Entdeckung von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen bescheinigen. Dass die Detektionsraten der mpMRT für ein Prostatakarzinom allgemein schlechter sind als für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom, kann als Vorteil gesehen werden, da es der Anspruch einer optimalen Diagnostik sein sollte, klinisch insignifikante Karzinome möglichst nicht zu detektieren, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Die Arbeit bestätigt mit lediglich 5% übersehenen klinisch signifikanten Prostatakarzinomen die relativ hohe Sicherheit der negativen mpMRT und unterstützt den in der EAU-Leitlinie

bereits als schwache Empfehlung vorhandenen Vorschlag in biopsie-naiven Personen mit klinisch geringem Risiko auf ein Prostatakarzinom nach negativer mpMRT bei Einverständnis der betroffenen Person auf eine Biopsie zu verzichten (8). Das klinisch geringe Risiko wird im Rahmen der Leitlinie nicht näher definiert, dürfte sich im klinischen Alltag jedoch aus niedrigen PSA-Werten, niedriger PSA-Dichte, unauffälliger Familienanamnese für Prostatakarzinom und einem unauffälligen Befund der digital-rektalen Tastuntersuchung zusammensetzen.

Hier sind weitere Studien nötig, um ein möglichst sicheres und international anwendbares Vorgehen zu entwickeln, welches klinische Parameter miteinbezieht, und so nach negativer mpMRT eine sichere Alternative zur systematischen Biopsie darstellt.

5.2.4 Tragen Nebenbefunde in der mpMRT zum Übersehen von Prostatakarzinomen bei?

Im Rahmen der Arbeit sollte unter anderem auch betrachtet werden, ob in der mpMRT beschriebene Nebenbefunde ein vorliegendes Prostatakarzinom verschleiern können. Die Analyse ergab, dass Personen, die im Anschluss ein Prostatakarzinom diagnostiziert bekamen, signifikant häufiger den Nebenbefund „Prostatitis“ in der negativen mpMRT (MRT0) zeigten als Personen ohne folgende Karzinomdiagnose (41,2% versus 17,2%). Die weiteren betrachteten Nebenbefunde (BPH, postinfektiöser Befund und Kalzifikationen) erfüllten das Kriterium eines statistisch signifikanten Risikofaktors nicht.

Es muss beachtet werden, dass im Rahmen der Datenerhebung lediglich das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines Nebenbefundes in der Einschluss-MRT erfasst wurde. Ob die Nebenbefunde in ihrer Lokalisation mit einem im Anschluss diagnostizierten Prostatakarzinom übereinstimmen, wurde nicht überprüft. Dies hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt und stellte nicht die Hauptfragestellung dar. Dennoch zeigte sich der Nebenbefund „Prostatitis“ als ein Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nach einer negativen mpMRT.

2012 beschrieben Scheidler et al. im Rahmen einer Studie zur MRT-Diagnostik vor einer Re-Biopsie, dass drei von 20 Personen mit negativer mpMRT anschließend in der Re-Biopsie ein Prostatakarzinom zeigten. Zwei von ihnen zeigten eine exzessive Prostatitis in Kombination mit dem Karzinom. Bei der dritten Person wurde ein Transitionalzellkarzinom als BPH-Knoten missinterpretiert (59). Zu der Zeit der Datenerhebung waren diffusionsgewichtete (DWI) und dynamisch kontrastverstärkte (DCE) Sequenzen jedoch noch nicht im MRT-Protokoll enthalten und es war ein 1,5-Tesla-Gerät verwendet worden. Auch Itatani et al. beschrieben 2014, dass in Personen mit negativer mpMRT, welche später im Prostatektomiepräparat ein Prostatakarzinom zeigten, dieses bei einer Person durch Prostatitis, bei acht durch einen BPH-Knoten und bei drei durch beides maskiert gewesen war (60). Panebianco et al. gaben in ihrer Arbeit als Begründung für eine falsch-negative mpMRT bei 14% der Personen eine Prostatitis und bei 31% eine BPH in der Biopsie oder im Prostatektomiepräparat an (14).

Das Risiko der Maskierung durch Nebenbefunde könnte also im Einzelfall bei der Entscheidung für oder gegen eine systematische Biopsie nach negativer mpMRT eine Rolle spielen. Die in der Literatur vorhandenen Fälle in Kombination mit den Ergebnissen dieser Arbeit sind jedoch nicht ausreichend, um dementsprechende Empfehlungen aussprechen zu können. Es bedarf weiterer Forschung auf diesem Gebiet, um maskierende Nebenbefunde für die Risikobewertung nach negativer mpMRT einordnen zu können.

5.2.5 Welche Personen können nach negativer mpMRT auf eine Biopsie verzichten?

Einen Hauptaspekt dieser Arbeit stellt die Charakterisierung von Personen dar, welche nach negativer mpMRT ein so geringes Risiko haben, ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom aufzuweisen, dass sie auf eine Biopsie und alle damit möglicherweise einhergehenden Risiken verzichten können.

In der univariaten Regressionsanalyse stellten sich eine hohe PSA-Dichte, ein geringes Prostatavolumen und das Vorliegen von Prostatitis als Nebenbefund als Risikofaktoren für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms heraus. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter, dem PSA-Wert, dem freien PSA, dem

Prostatavolumen und dem Vorhandensein einer PI-RADS-Läsion (versus der Abwesenheit einer PI-RADS-Läsion) in der mpMRT und dem Auftreten eines Prostatakarzinoms.

5.2.5.1 *Alter*

Ein höheres Alter zeigte sich in der multivariaten Analyse als Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT ($p = 0,011$, OR 1,085 [1,021;1,160]) (Tabelle 12). In zwei Übersichtsarbeiten aus dem Jahre 2020 stellen die Autor*innen fest, dass bezüglich des Alters als Risikofaktor widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (11, 17). Es ist bekannt, dass sich das Prostatagewebe mit dem Alter verändert und ebenfalls, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom zu erkranken mit dem Alter steigt. Diese Faktoren beeinflussen die Aussagekraft der hier erhaltenen Ergebnisse. Davon abgesehen spielt das Alter der betroffenen Person insofern eine Rolle, als dass man ab einem gewissen Alter das Auftreten von Prostatakarzinomen hinnimmt, da sie während der verbleibenden Lebenszeit der betroffenen Person nicht mehr klinisch in Erscheinung treten oder gar zu einem frühzeitigen Tod führen werden. Im Umkehrschluss kann man jedoch nicht sagen, dass aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit ein Prostatakarzinom aufzuweisen, bei jüngeren Menschen bei klinischem Verdacht und negativer mpMRT eher auf eine Biopsie verzichtet werden kann, da gerade in dieser Gruppe eine gründliche Diagnostik durchgeführt werden sollte, um ein Prostatakarzinom möglichst früh zu entdecken und kurativ behandeln zu können.

5.2.5.2 *Prostatavolumen*

Ein niedriges Prostatavolumen stellte in dieser Arbeit sowohl in der uni-, als auch in der multivariaten Analyse einen Risikofaktor für ein Prostatakarzinom nach negativer mpMRT dar ($p = 0,003$, OR 0,99 [0,98;1,00] beziehungsweise $p = 0,027$, OR 0,982 [0,965;0,997]) (Tabelle 12). Laut der beiden oben genannten Übersichtsarbeiten zu diesem Thema war dies auch in mehreren anderen Studien der Fall, sowohl für ein Prostatakarzinom allgemein als auch für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (11, 17). Dieses Ergebnis muss im Zusammenhang mit einem für eine BPH sprechenden großen Prostatavolumen betrachtet werden. Dies ist jedoch im klinischen Alltag nicht hilfreich, da ein kleines Prostatavolumen auch lediglich für die Abwesenheit einer BPH sprechen kann. In Kombination mit einem erhöhten PSA-Wert kann die Aussagekraft gesteigert werden, da in diesem Fall ein hoher PSA-Wert nicht durch eine BPH erklärt werden und somit auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms hinweisen kann. Dieser Hinweis kann eventuell im Einzelfall eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine Biopsie darstellen, hat allerdings keine allgemeingültige Aussagekraft.

5.2.5.3 *PSA-Wert und freies PSA*

Der PSA-Wert wurde in mehreren Studien hinsichtlich seiner Aussagekraft bezüglich des Vorliegens eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT betrachtet. Teilweise zeigte er sich als unabhängiger Prädiktor, insgesamt sind die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig (11, 17). In dieser Arbeit war der PSA-Wert der Personen mit beziehungsweise ohne Prostatakarzinom etwa gleich hoch (6,40 versus 6,55 ng/ml) (Tabelle 12).

Das freie PSA fand als eigenständiger Risikofaktor in der gesichteten Literatur keine Erwähnung. Je niedriger das freie PSA ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom vorliegt (61). Auch in der hier vorgestellten Untersuchung wiesen Personen mit Prostatakarzinom niedrigere Werte für das freie PSA auf als Personen ohne Prostatakarzinom (1,08 versus 1,47 ng/ml) (Tabelle 12). Das freie PSA zeigte sich nicht in der uni-, dafür jedoch in der multivariaten Regressionsanalyse als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Prostatakarzinomen nach negativer mpMRT. In der EAU-Leitlinie wird betont, dass die Bewertung des freien PSA mit Vorsicht geschehen soll, da es mehrere Unsicherheiten in der Auswertung (zum Beispiel eine Instabilität bei Raumtemperatur) aufweist und bei einem Gesamt-PSA-Wert > 10 ng/ml nicht verwertbar ist. Aus diesem Grund ist die klinische Bedeutung eingeschränkt (8).

5.2.5.4 *PSA-Dichte*

Den am häufigsten untersuchten und am vielversprechendsten Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT stellt die PSA-Dichte dar. Panebianco et al. beschrieben sie bereits 2018 als den stärksten Prädiktor (14). Die Übersichtsarbeit von

Pagniez et al. aus dem Jahre 2020 bestätigt eine PSA-Dichte $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ als den am besten untersuchten und relevantesten Prädiktor. In der Literatur beschriebene negativ prädiktive Werte der mpMRT in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ liegen zwischen 84% und 100% (17). Fiard et al. kamen in ihrer Übersichtsarbeit zum gleichen Ergebnis (11).

Auch in dieser Arbeit zeigte sich die PSA-Dichte in der univariaten Regressionsanalyse als Prädiktor für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Tabelle 12). Die PSA-Dichte ist insofern interessant, als für ihre Berechnung der PSA-Wert und das Prostatavolumen verwendet werden, welche sich beide ebenfalls als Prädiktoren zeigten. Aus diesem Grund war sie in der multivariaten Analyse nicht als eigenständige Variable enthalten. Im Rahmen von vorangegangenen Studien wurden Untergruppen gebildet und Grenzwerte gesucht, um einen Anhaltspunkt zu schaffen, unterhalb welcher PSA-Dichte Betroffene möglichst sicher auf eine Biopsie verzichten können, da das Risiko ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom aufzuweisen sehr gering ist. Es zeigte sich ein Grenzwert von $< 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ als hilfreich (13, 19, 41, 46). In dieser Arbeit wurde kein Grenzwert untersucht, da hierfür eine größere Kohorte sinnvoller erscheint; der Zusammenhang zwischen einer erhöhten PSA-Dichte und einem erhöhten Risiko für das Vorliegen oder Auftreten eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT konnte jedoch bestätigt werden.

Die EAU-Leitlinie gibt an, dass die PSA-Dichte helfen könnte, Personen zu identifizieren, welche nach negativer mpMRT auf eine Biopsie verzichten können (8). Die PSA-Dichte stellt den aktuell am bestuntersuchten und meistversprechenden Parameter in diesem Zusammenhang dar. Auch in dieser Arbeit konnte dies anhand eines kleinen, jedoch diversen und für den klinischen Alltag realistischen Untersuchungskollektivs gezeigt werden. Größere Bestätigungsstudien an noch diverseren Kollektiven sind nötig, um die Sicherheit der Kombination aus negativer mpMRT und niedriger PSA-Dichte zu bestätigen. Ein großer Vorteil der PSA-Dichte liegt sicherlich darin, dass sie nach Durchführung einer mpMRT einfach und schnell bestimmt werden kann (PSA-Wert geteilt durch Prostatavolumen). Dies macht sie für den klinischen Alltag als potenzielle Entscheidungshilfe für oder gegen eine Biopsie sehr interessant.

5.2.5.5 Risikoscores und Biomarker

Es existieren einige Studien, die sich mit komplexeren Scores und Markern beschäftigen. Falagario et al. suchten nach Strategien, um unnötige Tests und Biopsien zu vermeiden. Im Rahmen ihrer Untersuchung zeigten sich für Personen nach negativer mpMRT die höchsten negativ prädiktiven Werte mit einem niedrigen oder mittleren 4Kscore-Risiko (Erklärung 4Kscore siehe 2.2.3), einer PSA-Dichte $< 10 \text{ ng/ml/cm}^3$ und einem ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer)-Risikokalkulator $< 2\%$ (62). Die dritte Version des ERSPC-Risikokalkulators orientiert sich an klinischen Parametern wie PSA-Wert, Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung und Prostatavolumen (63). In einer Arbeit von Perlis et al. zeigte keine Person mit einer negativen mpMRT und einem normalen PCA3-Score ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom. Bei PCA3 handelt es sich um eine mRNA, welche von Prostatakarzinomzellen überexprimiert wird und im Urin bestimmt werden kann (64). In die Studie waren jedoch nur bereits vobiopsierte Personen eingeschlossen (65). Auch die Kombination aus dem Prostate Health Index (PHI; enthält ro-2PSA, freies PSA und Gesamt-PSA) und einer negativen mpMRT wurde untersucht: Gnanapragasam et al. stellten fest, dass bei einer Kombination aus einem $\text{PHI} \geq 35$ mit der negativen mpMRT lediglich ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom übersehen worden wäre, dafür jedoch 42% der Personen eine Re-Biopsie hätten vermeiden können. Auch hier ist anzumerken, dass das Untersuchungskollektiv nur aus bereits vobiopsierten Personen bestand (66).

All diese Ergebnisse können Hinweise auf zukünftige Entscheidungshilfen und Diagnosestrategien geben, benötigen jedoch eine Validierung in größeren und diverseren Untersuchungskollektiven.

5.2.5.6 Vorliegen einer PI-RADS-Läsion in der mpMRT

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde überprüft, ob das Vorliegen einer PI-RADS-Läsion mit einer Klassifikation von 1 oder 2 im Gegensatz zur vollständigen Abwesenheit von PI-RADS-Läsionen einen Einflussfaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms darstellt. In der multivariaten Analyse war dies der Fall. Definitionsgemäß bedeutet eine PI-RADS-Klassifikation von 1, dass das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms sehr unwahrscheinlich ist (29). Im Rahmen der Datenerhebung für diese Arbeit wurde jedoch festgestellt, dass in der klinischen Praxis die Abwesenheit von Läsionen als eben solche im Befund notiert wird, ohne, dass gemäß der PI-RADS-Klassifikation eine Klassifikation von 1 vergeben wird. Diese Beobachtung löste die Untersuchung des Aspekts aus. Regis et al. stellten fest, dass nach der Vergabe einer PI-RADS-Klassifikation von 2 signifikant mehr Prostatakarzinome ($p = 0,014$) und klinisch signifikante Prostatakarzinome ($p = 0,047$) entdeckt wurden als nach der Vergabe einer PI-RADS-Klassifikation von 1 in der mpMRT (53), was jedoch bei der korrekten Anwendung der PI-RADS-Klassifikation deren Logik folgt.

6 Zusammenfassung

Die mpMRT spielt im Rahmen der Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms als nicht-invasives Verfahren eine immer wichtigere Rolle. Dennoch bleibt auch nach negativer mpMRT-Untersuchung eine gewisse Unsicherheit, sodass noch nicht auf die systematische Biopsie verzichtet werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit sollte anhand eines heterogenen Untersuchungskollektivs, welches den klinischen Alltag möglichst gut darstellen sollte, untersucht werden, in welchen Fällen nach negativer mpMRT die Betroffenen eine Biopsie erhielten, wann (entgegen der Leitlinienempfehlung) auf die Biopsie verzichtet wurde und vor allen Dingen, wann trotz negativer mpMRT direkt im Anschluss oder aber im Verlauf ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Es galt, Eigenschaften dieser Personen zu identifizieren, um in Zukunft Subgruppen definieren und diesen gezielte Empfehlungen zur weiteren Diagnostik und Überwachung geben zu können.

Hierzu wurden die Daten von 216 Personen, welche zwischen 2018 und 2020 an der Universitätsmedizin Mainz eine mpMRT mit unauffälligem Ergebnis erhalten hatten, ausgewertet und die Betroffenen bei fehlenden Informationen zum weiteren Verlauf telefonisch kontaktiert und befragt. Im Anschluss wurden mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse Prädiktoren sowohl für das Durchführen einer Biopsie als auch für das Auftreten eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT ermittelt.

Bei 25% der Personen wurde nach negativer mpMRT auf eine systematische Biopsie verzichtet. Die betroffenen Personen waren signifikant älter, hatten niedrigere PSA- und PSA-Dichte-Werte. In der multivariaten Analyse stellte sich lediglich das Alter als unabhängiger Prädiktor dar (Tabelle 9). Dieses Ergebnis zeigt, dass in der klinischen Praxis bereits bei einem Teil der Personen, deren klinischer Verdacht auf ein Prostatakarzinom anhand der Bestimmung von PSA und PSA-Dichte als niedrig eingestuft wird, beziehungsweise die aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters weniger von einer Früherkennung profitieren würden, auf die Durchführung einer systematischen Biopsie verzichtet wird. Dies zeugt zumindest bei einer Subgruppe und in Kombination mit weiteren Parametern von einem Vertrauen in die Güte der mpMRT bezüglich der Entdeckung klinisch signifikanter Prostatakarzinome im aktuellen klinischen Alltag.

Nach primär negativer mpMRT wurden im untersuchten Kollektiv bei 15,7% ein Prostatakarzinom diagnostiziert, bei 5,1% ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (ISUP-Grad ≥ 2). Die Personen, welche im Verlauf einen malignen Befund aufwiesen, zeigten signifikant höhere PSA-Dichte-Werte, geringere Prostatavolumina und in der mpMRT häufiger den Nebenbefund „Prostatitis“. In der multivariaten Regressionsanalyse stellten das Alter, der PSA-Wert, das freie PSA, das Prostatavolumen und die Abwesenheit von PI-RADS-Läsionen (mit einer Klassifikation von 1 oder 2) unabhängige Prädiktoren für die Diagnose eines Prostatakarzinoms nach negativer mpMRT dar (Tabelle 12).

Die Identifikation von Auswahlkriterien von Personen, welche bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach negativer mpMRT auf eine systematische Biopsie verzichten können, da ihr Risiko, ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom aufzuweisen, gering ist, spielt für Behandelnde weltweit eine große Rolle. Übersichtsarbeiten der letzten Jahre haben ergeben, dass vor allem die Betrachtung der PSA-Dichte hilfreich sein kann (11, 17). Auch im hier untersuchten Kollektiv wies die Subgruppe der Personen, welche im Verlauf ein Prostatakarzinom aufwiesen, höhere PSA-Dichte-Werte auf (Tabelle 12). Neben den klinisch weitestgehend etablierten Parametern stellten sich in dieser Arbeit der Nebenbefund „Prostatitis“ und PI-RADS-Läsionen mit einer Klassifikation von 1 oder 2 im Gegensatz zur Abwesenheit von Läsionen als Prädiktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms dar (Tabelle 12). Diese Parameter, die in den Bereich der radiologischen Bewertung fallen, könnten als Auswahlkriterien ebenfalls hilfreich sein.

Die hier vorgestellte Arbeit soll durch das heterogene Untersuchungskollektiv die klinische Situation möglichst realistisch abbilden und dazu beitragen, in Zukunft möglichst sichere Kriterien definieren zu können, welche Personen nach einer negativen mpMRT auf eine systematische Biopsie verzichten können. Dazu sind jedoch noch weitere Untersuchungen mit größeren, aber ebenso diversen Untersuchungskollektiven und längere Nachbeobachtungszeiträume nötig.

7 Literaturverzeichnis

1. Crowley F, Mihalopoulos M, Gaglani S, Tewari AK, Tsao CK, Djordjevic M, et al. Prostate cancer in transgender women: considerations for screening, diagnosis and management. *Br J Cancer*. 2022.
2. Tanaka MB, Sahota K, Burn J, Falconer A, Winkler M, Ahmed HU, et al. Prostate cancer in transgender women: what does a urologist need to know? *Bju International*. 2022;129(1):113-22.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
5. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020;77(1):38-52.
6. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer*. 2013;2013:560857.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL 2021 [Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>].
8. EAU-Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.; 2021.
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
10. Prostatakrebscreening mittels PSA-Test IQWiG-Bericht - Auftrag S19-01 2020 [Available from: https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf].
11. Fiard G, Norris JM, Nguyen TA, Stavrinides V, Olivier J, Emberton M, et al. What to expect from a non-suspicious prostate MRI? A review. *Prog Urol*. 2020;30(16):986-99.
12. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, 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;122(6):884-92.
13. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int*. 2017;119(2):225-33.
14. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol*. 2018;74(1):48-54.
15. Liang L, Qi F, Cheng Y, Zhang L, Cao D, Cheng G, et al. Analysis of risk factors for determining the need for prostate biopsy in patients with negative MRI. *Sci Rep*. 2021;11(1):6048.
16. Wagaskar VG, Levy M, Ratnani P, Moody K, Garcia M, Pedraza AM, et al. Clinical Utility of Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2021;28:9-16.
17. Pagniez MA, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(1):24-32.
18. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.

19. Norris JM, Carmona Echeverria LM, Bott SRJ, Brown LC, Burns-Cox N, Dudderidge T, et al. What Type of Prostate Cancer Is Systematically Overlooked by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? An Analysis from the PROMIS Cohort. *Eur Urol.* 2020;78(2):163-70.
20. Borren A, Groenendaal G, Moman MR, Boeken Kruger AE, van Diest PJ, van Vulpen M, et al. Accurate prostate tumour detection with multiparametric magnetic resonance imaging: dependence on histological properties. *Acta Oncol.* 2014;53(1):88-95.
21. Miyai K, Mikoshi A, Hamabe F, Nakanishi K, Ito K, Tsuda H, et al. Histological differences in cancer cells, stroma, and luminal spaces strongly correlate with in vivo MRI-detectability of prostate cancer. *Mod Pathol.* 2019;32(10):1536-43.
22. Purysko AS, Magi-Galluzzi C, Mian OY, Sittenfeld S, Davicioni E, du Plessis M, et al. Correlation between MRI phenotypes and a genomic classifier of prostate cancer: preliminary findings. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4861-70.
23. Houlahan KE, Salmasi A, Sadun TY, Pooli A, Felker ER, Livingstone J, et al. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):18-23.
24. Stavrinides V, Giganti F, Trock B, Punwani S, Allen C, Kirkham A, et al. Five-year Outcomes of Magnetic Resonance Imaging-based Active Surveillance for Prostate Cancer: A Large Cohort Study. *Eur Urol.* 2020;78(3):443-51.
25. Gallagher KM, Christopher E, Cameron AJ, Little S, Innes A, Davis G, et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int.* 2019;123(3):429-38.
26. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-62.
27. 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;69(1):16-40.
28. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse UG, et al. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo.* 2021;193(7):763-77.
29. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22(4):746-57.
30. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.
31. Czarniecki M WY, Apostologlou G, et al. . Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS). Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 23 Nov 2022) [Available from: <https://radiopaedia.org/articles/27968>].
32. 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.* 2015;313(4):390-7.
33. 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;378(19):1767-77.
34. Stabile A, Giganti F, Emberton M, Moore CM. MRI in prostate cancer diagnosis: do we need to add standard sampling? A review of the last 5 years. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(4):473-87.
35. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD012663.
36. An JY, Sidana A, Holzman SA, Baiocco JA, Mehralivand S, Choyke PL, et al. Ruling out clinically significant prostate cancer with negative multi-parametric MRI. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(1):7-12.

37. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int.* 2018;122(1):40-9.
38. Mortezaei A, Marzendorfer O, Donati OF, Rizzi G, Rupp NJ, Wettstein MS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Guided Targeted Biopsy Evaluated by Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy for the Detection and Characterization of Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;200(2):309-18.
39. Kim JG, Kim CK, Kim JH. Prebiopsy Multiparametric MRI With Cancer-Negative Findings in Men With Suspected Prostate Cancer: Evaluation Using Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(1):121-6.
40. De Visschere PJ, Naesens L, Libbrecht L, Van Praet C, Lumen N, Fonteyne V, et al. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? *Eur Radiol.* 2016;26(4):1098-107.
41. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol.* 2019;201(2):268-76.
42. Lu AJ, Syed JS, Nguyen KA, Nawaf CB, Rosoff J, Spektor M, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate Predicts Absence of Clinically Significant Prostate Cancer on 12-Core Template Prostate Biopsy. *Urology.* 2017;105:118-22.
43. Ma HY, Ahmed FS, Luk L, Martina LAP, Wenske S, Shaish H. The Negative Predictive Value of a PI-RADS Version 2 Score of 1 on Prostate MRI and the Factors Associated With a False-Negative MRI Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(3):667-72.
44. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol.* 2015;67(3):569-76.
45. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology.* 2018;286(1):186-95.
46. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer HP, Wiczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol.* 2017;198(3):575-82.
47. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(3):464-70.
48. 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.
49. Kido A, Tamada T, Kanomata N, Yamamoto A, Miyaji Y, Nagai A, et al. Multidimensional analysis of clinicopathological characteristics of false-negative clinically significant prostate cancers on multiparametric MRI of the prostate in Japanese men. *Jpn J Radiol.* 2019;37(2):154-64.
50. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, et al. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol.* 2015;193(1):87-94.
51. Wysock JS, Mendhiratta N, Zattoni F, Meng X, Bjurlin M, Huang WC, et al. Predictive value of negative 3T multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate on 12-core biopsy results. *BJU Int.* 2016;118(4):515-20.
52. van der Leest M, Cornel E, Israel 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-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019;75(4):570-8.
53. Regis L, Celma A, Planas J, Lopez R, Roche S, Lorente D, et al. The role of negative magnetic resonance imaging: can we safely avoid biopsy in P.I.-R.A.D.S. 2 as in P.I.-R.A.D.S. 1? *Scand J Urol.* 2019;53(1):21-5.

54. Kovacs A, Bucker A, Grimm MO, Habermann CR, Katoh M, Massmann A, et al. Position Paper of the German Society for Interventional Radiology (DeGIR) on Prostatic Artery Embolization. *Rofo*. 2020;192(9):835-46.
55. Truong M, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. Impact of Gleason Subtype on Prostate Cancer Detection Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Final Histopathology. *J Urol*. 2017;198(2):316-21.
56. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol*. 2002;167(6):2435-9.
57. Abraham NE, Mendhiratta N, Taneja SS. Patterns of repeat prostate biopsy in contemporary clinical practice. *J Urol*. 2015;193(4):1178-84.
58. Haack M, Miksch V, Tian Z, Duwe G, Thomas A, Borkowetz A, et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: further outcome and consequences. *World J Urol*. 2022.
59. Scheidler J, Weores I, Brinkschmidt C, Zeitler H, Panzer S, Scharf M, et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with persistently elevated PSA and tumor-negative biopsy in ambulatory care: performance of MR imaging in a multi-reader environment. *Rofo*. 2012;184(2):130-5.
60. Itatani R, Namimoto T, Atsuji S, Katahira K, Morishita S, Kitani K, et al. Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol*. 2014;83(10):1740-5.
61. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-7.
62. Falagario UG, Martini A, Wajswol E, Treacy PJ, Ratnani P, Jambor I, et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5):700-4.
63. Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T, Kummerlin IP, Kweldam CF, van Leenders G. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol*. 2017;72(1):45-51.
64. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008;179(4):1587-92.
65. Perlis N, Al-Kasab T, Ahmad A, Goldberg E, Fadak K, Sayyid R, et al. Defining a Cohort that May Not Require Repeat Prostate Biopsy Based on PCA3 Score and Magnetic Resonance Imaging: The Dual Negative Effect. *J Urol*. 2018;199(5):1182-7.
66. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep*. 2016;6:35364.

8 Anhang

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Tabelle - Subgruppe „Biopsie nach negativer mpMRT“	51
Anhang 2: Tabelle - Subgruppe „Keine Biopsie nach negativer mpMRT“	54
Anhang 3: Tabelle - „Biopsie nach negativer mpMRT“ – Uni- und multivariate Analyse.....	56
Anhang 4: Tabelle - Subgruppe „PCa nach negativer mpMRT“.....	57
Anhang 5: Tabelle - Subgruppe „Kein PCa nach negativer mpMRT“	59
Anhang 6: Tabelle - „PCa nach negativer mpMRT“ - Uni- und multivariate Analyse.....	60
Anhang 7: Anschreiben.....	62
Anhang 8: Interviewleitfaden zur telefonischen Nachbefragung.....	64
Anhang 9: Veröffentlichung „Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: further outcome and consequences“ (58).....	65

Anhang 1: Tabelle - Subgruppe „Biopsie nach negativer mpMRT“

MRT0 = Einschluss-MRT, MRT1 = erste MRT nach Einschluss-MRT (sofern vorhanden), MRT2 = zweite MRT nach Einschluss-MRT (sofern vorhanden), MRT3 = dritte MRT nach Einschluss-MRT (sofern vorhanden)

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Alter bei MRT0 [Jahre]		65,5 [58,0;70,0]
PSA [ng/ml]		6,73 [5,08;9,40]
Freies PSA [ng/ml]		1,31 [0,90;2,06]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,10 [0,07;0,15]
Prostata-Volumen [ml]		68,5 [48,6;100]
Follow-up [Monate]		19,8 [14,3;26,8]
Biopsieart		
systematisch, 12-fach	133 (82,1)	
systematisch, 24-fach	14 (8,64)	
gezielt (MRT/TRUS-Fusion)	2 (1,23)	
unklar	13 (8,02)	
Anzahl an Biopsien nach negativer MRT0		
1	116 (71,6)	
2	11 (6,79)	
3	35 (21,6)	
Vorbiopsie		
nein	117 (72,2)	
ja	45 (27,8)	
Vor-MRTs		
0	143 (88,27)	
1	16 (9,88)	
2	3 (1,85)	
Anzahl Follow-up MRTs		
0	146 (90,1)	
1	14 (8,64)	
2	1 (0,62)	
3	1 (0,62)	
Malignität		

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
nein	130 (80,2)	
ja	32 (19,8)	
Gleason-Score		
6	23 (14,2)	
7	9 (5,56)	
9	0 (0,00)	
NA	130 (80,2)	
D'Amico-Risikoklassifizierung		
low risk	18 (11,1)	
intermediate risk	8 (4,94)	
NA	136 (84)	
csPCa		
nein	153 (94,4)	
ja	9 (5,56)	
Aktive Therapie		
nein	145 (89,5)	
ja	17 (10,5)	
RPx		
nein	121 (74,7)	
ja	14 (8,64)	
NA	27 (16,7)	
BPH-Therapie		
nein	102 (63,0)	
ja	34 (21,0)	
NA	26 (16,0)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0		
ja	75 (46,3)	
nein	87 (53,7)	
MRT0: Befundung eingeschränkt		
nein	140 (86,4)	
ja	22 (13,6)	

Eigenschaft/Variable		Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
MRT0: Läsionen	Anzahl	PIRADS-	
	0		86 (53,1)
	1		30 (18,5)
	2		43 (26,5)
	3		2 (1,23)
	4		1 (0,62)
MRT0: Nebenbefund BPH			
	nein		15 (9,26)
	ja		147 (90,7)
MRT0: Nebenbefund Prostatitis			
	nein		131 (80,9)
	ja		31 (19,1)
MRT0: Nebenbefund postinflammatorisch			
	nein		140 (86,4)
	ja		22 (13,6)
MRT0: Kalzifikationen			
	nein		152 (93,8)
	ja		10 (6,17)
MRT1: Indexläsion		n= 16	
	ja		9 (5,56)
	nein		7 (4,32)
MRT2: Indexläsion		n=2	
	ja		1 (0,62)
	nein		1 (0,62)
MRT3: Indexläsion		n=1	
	ja		0 (0,00)
	nein		1 (0,62)

Anhang 2: Tabelle - Subgruppe „Keine Biopsie nach negativer mpMRT“

MRT0 = Einschluss-MRT, MRT1 = erste MRT nach der Einschluss-MRT (sofern vorhanden)

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
Alter bei MRT0 [Jahre]		69,0 [61,2;74,0]
PSA [ng/ml]		5,70 [4,60;8,28]
Freies PSA [ng/ml]		1,65 [0,79;2,19]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,09 [0,06;0,11]
Prostata-Volumen [ml]		70,7 [47,0;102]
Follow-up [Monate]		24,0 [16,9;30,0]
Anzahl an Biopsien nach negativer MRT0		
1	0 (0,00)	
2	2 (3,70)	
3	0 (0,00)	
Vorbiopsie		
nein	36 (66,7)	
ja	18 (33,3)	
Vor-MRTs		
0		
1	6 (11,1)	
2	2 (3,70)	
Anzahl Follow-up MRTs		
0	48 (88,9)	
1	6 (11,1)	
2	0 (0,00)	
3	0 (0,00)	
Malignität		
nein	52 (96,3)	
ja	2 (3,70)	
Gleason-Score		
6	0 (0,00)	
7	1 (1,85)	
9	1 (1,85)	
NA, da keine Bx	52 (96,3)	

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
csPCa		
nein	52 (96,3)	
ja	2 (3,70)	
Aktive Therapie		
nein	53 (98,1)	
ja	1 (1,85)	
RPx		
nein	53 (98,1)	
ja	1 (1,85)	
NA	0 (0,00)	
BPH-Therapie		
nein	40 (74,1)	
ja	14 (25,9)	
NA	0 (0,00)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0		
ja	25 (46,3)	
nein	29 (53,7)	
MRT0: Befundung eingeschränkt		
nein	51 (94,4)	
ja	3 (5,56)	
MRT0: Anzahl PIRADS-Läsionen		
0	29 (53,7)	
1	6 (11,1)	
2	17 (31,5)	
3	1 (1,85)	
4	1 (1,85)	
MRT0: Nebenbefund BPH		
nein	9 (16,7)	
ja	45 (83,3)	
MRT0: Nebenbefund Prostatitis		
nein	39 (72,2)	
ja	15 (27,8)	

Eigenschaft/Variable	Personenanzahl (Anteil in % an Subgruppe „Nicht-Biopsierte“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
MRT0: Nebenbefund postinflammatorisch		
nein	45 (83,3)	
ja	9 (16,7)	
MRT0: Kalzifikationen		
nein	51 (94,4)	
ja	3 (5,56)	
MRT1: Indexläsion	n = 6	
ja	4 (7,41)	
nein	2 (3,70)	

Anhang 3: Tabelle - „Biopsie nach negativer mpMRT“ – Uni- und multivariate Analyse (IQR = Interquartilsabstand, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio)

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse				
	Biopsie n=162	Keine Biopsie n=54	OR [95% KI]	p ratio	p gesamt	OR [95% KI]	p- Wert
Vorbiopsie:					0,545		
nein	117 (72,2)	36 (66,7)	Ref.				
ja	45 (27,8)	18 (33,3)	1,30 [0,66;2,51]	0,441		0,782 [0,339;1,897]	0,58
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:					1,000		
nein	87 (53,7)	29 (53,7)	1,00 [0,54;1,87]	0,998		0,845 [0,382;1,843]	0,674
ja	75 (46,3)	25 (46,3)	Ref.	Ref.			
BPH-Therapie					0,007		
nein	102 (63,0)	40 (74,1)					
ja	34 (21,0)	14 (25,9)					
NA	26 (16,0)	0 (0,00)					
	MW [IQR]	MW [IQR]					
Alter bei MRT0 [Jahre]	65,5 [58,0;70,0]	69,0 [61,2;74,0]	1,04 [1,00;1,08]	0,044	0,027	0,907 [0,853;0,959]	0,001

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	Biopsie	Keine Biopsie	OR [95% KI]	p ratio	p gesamt	OR [95% KI]	p- Wert
	n=162	n=54					
	n (%)	n (%)					
PSA vor MRT0 [ng/ml]	6,73 [5,08;9,40]	5,70 [4,60;8,28]	0,94 [0,86;1,01]	0,098	0,033	1,088 [0,859;1,391]	0,488
Prostata Volumen [ml]	68,5 [48,6;100]	70,7 [47,0;102]	1,00 [0,99;1,00]	0,490	0,861	1,013 [0,998;1,032]	0,138
Freies PSA [ng/ml]	1,31 [0,90;2,06]	1,65 [0,79;2,19]	1,20 [0,90;1,59]	0,212	0,456	0,721 [0,430;1,137]	0,169
PSA Dichte [ng/ml/cm ³]	0,10 [0,07;0,15]	0,08 [0,06;0,11]	0,01 [0,00;1,43]	0,068	0,027	14,288 [0,000;10314092,758]	0,668

Anhang 4: Tabelle - Subgruppe „PCa nach negativer mpMRT“

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
<i>n=34</i>		
Biopsie:		
keine	2 (5,88)	
randomisiert 12-fach	29 (85,3)	
randomisiert 24-fach	3 (8,82)	
gezielt	0 (0,00)	
unklar	0 (0,00)	
Vorbiopsie:		
nein	26 (76,5)	
ja	8 (23,5)	
Gleason Score:		
6	23 (67,6)	
7	10 (29,4)	
9	1 (2,94)	
NA		
D'Amico-Klassifikation:		
intermediate risk	8 (23,5)	
low risk	18 (52,9)	
keine Biopsie	2 (5,88)	

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
	<i>n=34</i>	
NA	6 (17,6)	
Aktive Therapie:		
nein	16 (47,1)	
ja	18 (52,9)	
RPx:		
nein	17 (50,0)	
ja	15 (44,1)	
NA	2 (5,88)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:		
nein	13 (38,2)	
ja	21 (61,8)	
Eingeschränkte Beurteilbarkeit der MRT0:		
nein	28 (82,4)	
ja	6 (17,6)	
Nebenbefund in MRT0: BPH		
nein	3 (8,82)	
ja	31 (91,2)	
Nebenbefund in MRT0: Prostatitis		
nein	20 (58,8)	
ja	14 (41,2)	
Nebenbefund in MRT0: Postinflammatorische Veränderungen		
nein	28 (82,4)	
ja	6 (17,6)	
Nebenbefund in MRT0: Kalzifikationen		
nein	32 (94,1)	
ja	2 (5,88)	
Alter bei MRT0 [Jahre]		67,0 [59,2;73,8]
Prostata-Volumen [ml]		50,5 [36,3;62,0]
PSA vor MRT0 [ng/ml]		6,40 [5,43;9,02]
Freies PSA [ng/ml]		1,08 [0,80;1,70]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,14 [0,09;0,20]

Anhang 5: Tabelle - Subgruppe „Kein PCa nach negativer mpMRT“

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „Kein PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
	<i>n=182</i>	
Biopsie:		
keine	52 (28,6)	
randomisiert 12-fach	104 (57,1)	
randomisiert 24-fach	11 (6,04)	
gezielt	2 (1,10)	
unklar	13 (7,14)	
Vorbiopsie:		
nein	127 (69,8)	
ja	55 (30,2)	
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:		
nein	103 (56,6)	
ja	79 (43,4)	
Eingeschränkte Beurteilbarkeit der MRT0:		
nein	163 (89,6)	
ja	19 (10,4)	
Nebenbefund in MRT0: BPH		
nein	21 (11,5)	
ja	161 (88,5)	
Nebenbefund in MRT0: Prostatitis		
nein	150 (82,4)	
ja	32 (17,6)	
Nebenbefund in MRT0: Postinflammatorische Veränderungen		
nein	157 (86,3)	
ja	25 (13,7)	
Nebenbefund in MRT0: Kalzifikationen		
nein	171 (94,0)	
ja	11 (6,04)	
Alter bei MRT0 [Jahre]		66,0 [58,0;71,0]
Prostata-Volumen [ml]		74,0 [49,9;103]

Variable	Personenanzahl (Anteil an Subgruppe „Kein PCa“)	Mittelwert mit Interquartilsabstand
<i>n=182</i>		
PSA vor MRT0 [ng/ml]		6,55 [4,90;9,20]
Freies PSA [ng/ml]		1,47[0,92;2,18]
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]		0,09 [0,07;0,13]

Anhang 6: Tabelle - „PCa nach negativer mpMRT“ - Uni- und multivariate Analyse (IQR = Interquartilsabstand, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, OR = Odds Ratio)

Variable			Univariate Analyse			Multivariate Analyse	
	Kein PCa	PCa	OR [95% KI]	p ratio	p gesamt	OR [95% KI]	p- Wert
	<i>n=182</i>	<i>n=34</i>					
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>					
Vorbiopsie:					0,560		
nein	127 (69,8)	26 (76,5)	Ref.				
ja	55 (30,2)	8 (23,5)	0,72 [0,29;1,64]				
PI-RADS-Läsion (1-2) in MRT0:					0,075		
nein	103 (56,6)	13 (38,2)	0,48 [0,22;1,01]	0,053		0,382 [0,153;0,908]	0,032
ja	79 (43,4)	21 (61,8)	Ref.				
Eingeschränkte Beurteilbarkeit MRT0:					0,244		
nein	163 (89,6)	28 (82,4)	Ref.				
ja	19 (10,4)	6 (17,6)	1,86 [0,62;4,89]	0,251			
Nebenbefund MRT0: BPH					0,775		
nein	21 (11,5)	3 (8,82)	Ref.				
ja	161 (88,5)	31 (91,2)	1,29 [0,41;5,97]	0,688			
Nebenbefund MRT0: Prostatitis					0,004		
nein	150 (82,4)	20 (58,8)	Ref.				
ja	32 (17,6)	14 (41,2)	3,26 [1,47;7,17]	0,004			

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		
	Kein PCa	PCa	OR [95% KI]	p ratio	p gesamt	OR [95% KI]	p- Wert
	n=182	n=34					
	n (%)	n (%)					
Nebenbefund in MRT0: Postinflammatorische Veränderungen					0,594		
nein	157 (86,3)	28 (82,4)	Ref.				
ja	25 (13,7)	6 (17,6)	1,37 [0,47;3,48]	0,547			
Nebenbefund in MRT0: Kalzifikationen					1,000		
nein	171 (94,0)	32 (94,1)	Ref.				
ja	11 (6,04)	2 (5,88)	1,03 [0,14;4,15]	0,973			
	MW [IQR]	MW [IQR]					
Alter bei MRT0 [Jahre]	66,0 [58,0;71,0]	67,0 [59,2;73,8]	1,03 [0,98;1,08]	0,229	0,285	1,085 [1,021;1,160]	0,011
Prostata Volumen [ml]	74,0 [49,9;103]	50,5 [36,3;62,0]	0,99 [0,98;1,00]	0,028	0,003	0,982 [0,965;0,997]	0,027
PSA vor MRT0 [ng/ml]	6,55 [4,90;9,20]	6,40 [5,43;9,02]	0,99 [0,92;1,06]	0,812	0,569	1,222 [1,013;1,471]	0,033
Freies PSA [ng/ml]	1,47 [0,92;2,18]	1,08 [0,80;1,70]	0,60 [0,36;1,00]	0,050	0,054	0,431 [0,177;0,927]	0,049
PSA-Dichte [ng/ml/cm ³]	0,09 [0,07;0,13]	0,14 [0,09;0,20]	1624 [15,9;165689]	0,002	0,001		

Anhang 7: Anschreiben



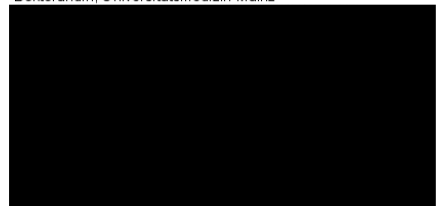
Klinik und Poliklinik für Urologie und
Kinderurologie

Anschrift

Verantwortliche Prüferin und Ansprechpartnerinnen:

Frau PD Dr. med. habil. K. Böhm,
Funktionsoberärztin der Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Studienleitung

Frau cand. med. V. Mijsch,
Doktorandin, Universitätsmedizin Mainz



Mainz, 15.06.2021

Sehr geehrter Herr _____,

mit dieser Informationsschrift möchten wir Sie auf eine klinische Studie aufmerksam machen, die sich mit der zentralen Fragestellung beschäftigt, wie die langfristigen Ergebnisse bei Patienten mit unauffälligen MRT-Untersuchungen der Prostata sind. Dazu möchten wir Sie mit diesem Schreiben ausführlich informieren und stehen Ihnen selbstverständlich jederzeit für Fragen und zur Beratung bezüglich einer eventuellen Studienteilnahme zur Verfügung.

Sie werden kontaktiert, weil Sie zwischen 2016 und 2020 an der Universitätsmedizin Mainz eine MRT-Untersuchung der Prostata erhalten haben, welche keine Auffälligkeiten hinsichtlich des Vorliegens eines Prostatakarzinoms zeigte. Im Rahmen einer Studie möchten wir erforschen, wie Patienten mit einem unauffälligen MRT der Prostata weiter behandelt werden und welche Ergebnisse weitere Untersuchungen (z.B. Probenentnahme aus der Prostata, weitere PSA-Messungen, weitere MRT-Untersuchungen, Prostataoperationen) erbracht haben. Die Ergebnisse sollen in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden. Alle persönlichen Daten werden anonymisiert, das heißt es können keine Rückschlüsse auf Ihre Person gezogen werden.

Für diese Forschungsarbeit erheben wir verschiedene Werte aus unserer internen Datenbank (Untersuchungsbefunde, Laborwerte, Biopsieergebnisse etc.). Um genaue Ergebnisse zu erhalten, benötigen wir aber auch Informationen von Nachuntersuchungen, die nicht bei uns stattgefunden haben. Um diese Informationen zu erhalten, möchten wir Sie telefonisch kontaktieren. Die telefonische Befragung würde ungefähr 5-15 Minuten in Anspruch nehmen. Die Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig. Sollten Sie die Teilnahme an der Befragung oder an der Beobachtungsstudie allgemein



Seite 2/2


ablehnen, teilen Sie mir dies gerne zu Beginn des Gesprächs mit und wir werden Ihre Daten nicht in die Studie einschließen. Auch im Nachhinein ist die Einwilligung ohne Angabe von Gründen jederzeit schriftlich oder mündlich widerrufbar.

Bei potenziellen Rückfragen und Unsicherheiten besteht die Möglichkeit der persönlichen oder telefonischen fachärztlichen Beratung. Sollte dies von Ihnen gewünscht sein, vereinbaren Sie gerne per E-Mail oder telefonisch einen Termin in unserer Studienambulanz.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Studienteam

Cand. med. V. Miksch
(Doktorandin)

PD Dr. med. K. Böhm
(Studienleitung)


(Studienambulanz)

Anhang 8: Interviewleitfaden zur telefonischen Nachbefragung

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Verantwortliche Studienleitung: PD Dr. med. habil. Katharina Böhm

„Retrospektive Datenerhebung zum weiteren Verlauf bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und negativem MRT der Prostata“

Interviewleitfaden zur telefonischen Nachbefragung

Datum des Telefongesprächs:

Name der durchführenden Person:

Patientenname:

Einstieg:

1. Begrüßung
2. Abfrage Einverständnis
 - Einwilligung erfolgt
 - Teilnahme abgelehnt

Datenerhebung:

3. Wann war die letzte urologische Vorstellung?
4. PSA Werte mit Datum

5. Fand eine Prostatabiopsie statt?
6. Wann?
7. Gibt es ein histologisches Ergebnis (mikroskopische Untersuchung/Pathologie)?

8. Fand eine erneute MRT Untersuchung statt?
9. Mit welchem Ergebnis?

10. Ist die Prostata operiert worden?
11. Was ist operiert worden?
12. Gibt es ein histologisches Ergebnis (mikroskopische Untersuchung/Pathologie)?

Abschluss:

13. Hinweis, dass bei potenziellen Rückfragen oder Unsicherheiten die Möglichkeit eines erneuten fachärztlichen Gesprächs zur Zweitmeinung (telefonisch oder in der Sprechstunde) besteht
14. Verabschiedung

Anhang 9: Veröffentlichung „Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: further outcome and consequences“ (58)

World Journal of Urology
<https://doi.org/10.1007/s00345-022-04197-8>

ORIGINAL ARTICLE



Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: further outcome and consequences

Maximilian Haack¹ · Vanessa Miksch¹ · Zhe Tian³ · Gregor Duwe¹ · Anita Thomas¹ · Angelika Borkowetz² · Kristina Strohm⁴ · Christian Thomas² · Axel Haferkamp¹ · Thomas Höfner¹ · Katharina Boehm^{1,2}

Received: 15 August 2022 / Accepted: 17 October 2022
 © The Author(s) 2022

Abstract

Purpose EAU guidelines recommend multiparametric MRI of the prostate (mpMRI) prior to biopsy to increase accuracy and reduce biopsies. Whether biopsy can be avoided in case of negative mpMRI remains unclear. Aim of this study is to evaluate predictors of overall prostate cancer (PCa) in negative mpMRI.

Methods A total of 216 patients from 2018 to 2020 with suspicion of PCa and negative mpMRI (PI-RADS ≤ 2) were interviewed by telephone about outcome and further follow-up. Clinically significant PCa (csPCa) was defined as ISUP ≥ 2 . Patients with vs. without biopsy and with vs. without PCa were compared. Univariate and multivariate analyses were performed to evaluate predictors of PCa occurrence in patients with negative mpMRI.

Results 15.7% and 5.1% of patients with PI-RADS ≤ 2 on mpMRI showed PCa and csPCa, respectively. PCa patients had higher PSAD (0.14 vs. 0.09 ng/ml²; $p = 0.001$) and lower prostate volume (50.5 vs. 74.0 ml; $p = 0.003$). Patients without biopsy (25%) after MRI were older (69 vs. 65.5 years; $p = 0.027$), showed lower PSA (5.7 vs. 6.73 ng/ml; $p = 0.033$) and lower PSA density (0.09 vs. 0.1 ng/ml²; $p = 0.027$). Multivariate analysis revealed age (OR 1.09 [1.02–1.16]; $p = 0.011$), prostate volume (OR 0.982 [0.065; 0.997]; $p = 0.027$), total PSA level (OR 1.22 [1.01–1.47], $p = 0.033$), free PSA (OR 0.431 [0.177; 0.927]; $p = 0.049$) and no PI-RADS lesion vs PI-RADS 1–2 lesion (OR 0.38 [0.15–0.91], $p = 0.032$.) as predictive factors for the endpoint presence of PCa.

Conclusions Biopsy for selected patient groups (higher age, prostate volume and free PSA as well as lower PSA-Density) with negative mpMRI can be avoided, if sufficient follow-up care is guaranteed. Detailed counseling regarding residual risk for undetected prostate cancer should be mandatory.

Keywords Prostate (carcinoma) · Prostate biopsy · MRI of the prostate · PI-RADS

Maximilian Haack and Vanessa Miksch contributed equally to this work.

✉ Maximilian Haack
 max.haack.mh@gmail.com

- ¹ Department of Urology and Pediatric Urology, Johannes-Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany
- ² Department of Urology and Pediatric Urology, Carl-Gustav-Carus University Medical Center, Dresden, Germany
- ³ Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada
- ⁴ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Johannes-Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany

Introduction

Since the introduction and widespread use of MRI targeted prostate biopsies, detection rates increased over the past years [1]. Thus, EAU-guidelines on prostate cancer recommend to perform multiparametric MRI (mpMRI) prior to prostate biopsy [2]. But there remains great dispute over biopsy necessity in MRI-negative patients with clinical suspicion for PCa. On one hand, patients and clinicians strongly desire diagnostic clarification which mostly leads to a systematic prostate biopsy when MRI results show negative. On the other hand, there is fear on both sides of overevaluation and overdiagnosis which leads to unnecessary biopsies or overtreatment of non-clinically significant PCa (ISUP = 1). Therefore, there is a strong demand for additional prognostic factors in MRI-negative patients with suspicion of PCa to

Published online: 01 November 2022

Springer

take a more differentiated decision toward prostate biopsy. Alongside total PSA levels, PSA density, free/total PSA ratio and PSA doubling time are additional parameters typically used for PCa management and surveillance. But there are no sufficient data that recommend either of those factors for diagnostic use prior to prostate biopsy [3–6], due to multiple variations (such as prostate volume, different intervals between PSA determination, variables in PSA measurement, instability of PSA at different temperatures). In addition, these factors were not evaluated in patients with negative MRI. Evaluation of blood- or urine-based biomarkers is still in an experimental phase and not widely accessible. Therefore, further investigation of patients with negative mpMRI and clinical suspicion for PCa is needed. In this study, patients' outcomes after initial negative mpMRI were collected over 3 years, to investigate undetected clinically significant PCa (csPCa) and subsequent therapy, such as prostate cancer treatment, deobstruction therapy and further diagnostic evaluation via MRI.

Patients and methods

Study design and population

1380 prostate mpMRI were performed at our center between January 2018 and December 2020. For this retrospective observational study, 255 men showing a PI-RADS-classification ≤ 2 were reviewed regarding evolution after negative mpMRI with a median follow-up of 21.5 months. After approval of the local ethics committee, patients not being followed at our center were contacted and supplementary data (PSA levels, further mpMRI, biopsies, prostate surgery, diagnosis of PCa and following therapy) were collected via phone interview. 39 patients were excluded due to diagnosis of PCa before inclusion MRI (19 patients), experimental treatment of BPH or PCa (12), refusal of participation (5) and residence abroad (3). Finally, 216 patients were analyzed.

mpMRI

From all 1380 mpMRI, 1372 were realized using a 3-Tesla MRI, 8 using a 1.5-Tesla MRI. The MRI acquisition protocol included T1-weighted imaging (T1WI), T2-weighted imaging (T2WI), diffusion weighted imaging (DWI) and Dynamic contrast-enhanced MR imaging (DCE-MRI). mpMRI studies at our center were assessed using the Prostate Imaging and Reporting Data System (PI-RADS) version 2 and 2.1, respectively. According to both versions, MRI was considered negative with a classification ≤ 2 . Prostate volume, limitation in assessability, number of lesions (0–4), number of index lesions (PI-RADS ≥ 3) in follow-up

MRI, PI-RADS classification system and localization for each lesion and auxiliary findings were registered. As we included external mpMRI to depict a realistic clinical setting, no consistent MRI protocol was applied to former and further mpMRI taken outside of our center. Nevertheless, all mpMRI were evaluated using the PI-RADS classification.

Prostate biopsy and clinically significant cancer

In case of PI-RADS classification ≤ 2 , a systematic 12-fold biopsy was performed at our center as transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy under local anesthesia and perioperative antibiotic prophylaxis (Table 1), with 6 biopsies from each side and two (1 \times medially and 1 \times laterally) in three levels (basal, mid and apical). 24-fold biopsies were performed, if the first 12-fold biopsy was negative and following mpMRI was also negative. These saturation-biopsies were also performed systematically. If following mpMRI showed suspicious lesions, an MRI/TRUS fusion biopsy was performed using *Hi ViSiOn Ascendus* by Hitachi Medical Systems. Hereby, the targeted biopsies (2–4 per target) were taken from the suspicious lesion and a systematic 12-fold biopsy was performed as well. Biopsies taken outside our center were more heterogeneous but were included to represent a more realistic clinical scenario and increase inclusion rate with patients not necessarily followed-up at a university hospital for all diagnostics and follow-up. csPCa was defined as ISUP ≥ 2 based on biopsy histology.

Statistical analysis

Univariate and multivariate regression analyses were performed to identify independent predictors for PCa despite negative mpMRI (Table 3). All data were analyzed using RStudio (Version 2021.09.0) software. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Study population

In Table 1, the patients' characteristics and outcome are shown. Mean patient age at mpMRI was 66 years (Interquartile range (IQR)) 58; 71), mean PSA level prior to mpMRI was 6.5 ng/ml (IQR 4.97; 9.20), free PSA level 1.36 ng/ml (IQR 0.88; 2.12), PSA density 0.1 ng/ml² (IQR 0.07; 0.14) and prostate volume 68.5 ml (IQR 47.7; 100). Sixty-three (29.2%) men had received negative biopsy prior to initial mpMRI (Table 1).

Biopsy after negative mpMRI

In total, 162 (75%) patients underwent biopsy, from which 133 (82.1%) received systematic 12-fold biopsy, 14 (8.64%) systematic 24-fold biopsy and two (1.23%) targeted biopsy after suspicion in a further mpMRI (Table 2).

Univariate analysis showed that patients not undergoing biopsy were significantly older when undergoing initial mpMRI (69.0 versus 65.5 years; Odds Ratio (OR) 1.04, 95%-confidence interval (CI) [1.00; 1.08], $p=0.027$), had lower initial PSA level (5.7 versus 6.73 ng/ml; OR 0.94, CI [0.86; 1.01], $p=0.033$) and lower PSA density (0.09 versus 0.1 ng/ml²; OR 0.01, CI [0.00; 1.43], $p=0.027$) (Table 2). Patients not undergoing biopsy received treatment for BPH significantly more often than those undergoing biopsy (25.9% versus 21%, $p=0.007$) (Table 2).

In multivariate analysis, age at initial mpMRI showed to be an independent predictive factor for performing biopsy after mpMRI (OR 0.907, CI [0.853; 0.959], $p=0.001$), whereas PSA, free PSA and PSA density did not (Table 2). Neither a negative biopsy prior to mpMRI nor absence of PI-RADS lesions in mpMRI turned out to be independent predictive factors of performing biopsy after negative mpMRI (Table 2).

PCa/csPCa despite negative mpMRI

After a mean follow-up of 21.5 (IQR 14.5; 28.0) months, we found that 20.7% (34/164) of patients who received biopsy showed prostate carcinoma and only 6.7% (11/164) showed clinically significant prostate cancer, from which just one was high risk (Gleason 9). However, we had a closer look at patients without previous biopsy and found that 3.7% (2/54) patients were diagnosed with prostate cancer. Both patients harbored significant PCa (Gleason 7 and Gleason 9). In patients with previous biopsy, 5.5% (9/162) patients were diagnosed with significant PCa and 19.5% (32/164) were diagnosed with any PCa. Risk factors for positive biopsy were similar to the entire cohort. Eighteen patients (8.3% of the study cohort, 52.9% of patients being diagnosed with PCa) received active therapy, from which 15 (6.9%/44.1%) radical prostatectomy (RPx), subsequently (Table 3).

Performing univariate analysis, PSA density showed to be a predictive factor for PCa in patients with negative mpMRI (0.14 versus 0.09 ng/ml/cm³; OR 1624, CI [15.9; 165689], $p=0.001$), whereas total PSA value itself did not (OR 0.99, CI [0.92; 1.06], $p=0.569$) (Table 3). Furthermore, patients who showed PCa subsequently had lower prostate volume (50.5 versus 74.0 ml; OR 0.99, CI [0.98; 1.00], $p=0.003$) (Table 3). Interestingly, patients with PCa had shown signs of prostatitis in initial mpMRI significantly more often than those without PCa (14 (41.2%) versus 32 (17.6%); OR 3.26, CI [1.47; 7.17], $p=0.004$) (Table 3).

Multivariate analysis revealed that age at initial mpMRI (OR 1.09 [1.02–1.16]; $p=0.011$), prostate volume (OR 0.982 [0.065; 0.997]; $p=0.027$), total PSA level (OR 1.22 [1.01–1.47], $p=0.033$) and free PSA (OR 0.431 [0.177; 0.927]; $p=0.049$) were independent predictive factors for the occurrence of PCa (Table 3). Furthermore, it showed that patients who had not shown PI-RADS lesions at all were less likely to have or develop PCa compared to those who had shown insignificant PI-RADS lesions (classified with 1 or 2) in initial mpMRI (OR 0.38 [0.15–0.91], $p=0.032$) (Table 3). Men without PI-RADS lesions had significantly lower initial PSA levels (5.9 versus 6.69 ng/ml; OR 0.96, CI [0.91; 1.01], $p=0.044$), and follow-up was shorter (17.7 versus 25.2 months (OR 0.92, CI [0.90; 0.96], $p\leq 0.001$) (Data not shown).

Discussion

With prostate cancer being the most common malign tumor disease in men, there is great demand for more diagnostic certainty in patients with negative mpMRI to avoid over diagnostic. At our medical center, 15.65% (216 eligible patients out of 1380 overall) between 2018 and 2020 showed negative mpMRI, from which 75% received prostate biopsy with only 5.1% of them showing clinically significant prostate cancer. Previous studies showed negative predictive values (NPV) of mpMRI, ranging from 76 to 99% [7–23]. Thus, the negative prognostic value of mpMRI at our institute is sufficient and congruent to other data. But the remaining uncertainty on both sides (patient and clinician) leads to anxiety and subsequently to overevaluation and unnecessary biopsies. Clinical and laboratory factors such as family history, digital rectal examination, total PSA, PSA density, PSA velocity, Biomarkers (e.g., PCA3, PHI, 4Kscore) and BRCA mutation analysis can support the decision making progress regarding prostate cancer evaluation with prostate biopsy and help in the argumentation against overtreatment. Unfortunately, most of these factors are still being investigated and partly show incongruent data (in case of total PSA, age or prostate volume) [8, 10, 15, 21, 24, 25].

Due to the wide accessibility, PSA density is one of the most investigated predictive factors in addition to mpMRI and can elevate the NPV of mpMRI significantly [17, 24]. Schoots et al. developed a guidance tool for biopsy decision making in biopsy-naïve patients dependent on PSA Density [26]. They recommend not performing biopsy if PSA Density is <0.20 ng/ml/cm³ and PI-RADS Score is 1 or 2 in low and intermediate risk category [26]. Our data show a significant positive correlation (OR 1624, CI [15.9; 165689], $p=0.001$) in patients with higher PSA density for the occurrence of PCa (Table 3). Interestingly, prostate volume and total PSA level prior to mpMRI showed to be independent

predictive factors for PCa (Table 3). Therefore, patients with smaller prostate volume and higher PSA showed PCa significantly more often. As PSA density is calculated from total PSA in relation to prostate volume, it was surprising to see that PSA density was not an independent predictive factor. Interestingly total PSA was slightly higher (6.55 ng/ml) in non-PCa patients (in comparison with 6.4 ng/ml) (Table 3). This effect might be caused by patient selection, as only patients with elevated PSA-level received MRI evaluation. Free PSA also showed to be an additional independent predictive factor (Table 3). Free PSA usually is related with bound PSA to create the f/t-PSA-quotient. The lower the free PSA, the higher the probability of PCa. In this study, free PSA level was significantly lower (1.08 ng/ml) in patients with PCa than in non-PCa (1.47 ng/ml) and therefore, congruent to this relation.

Age is a commonly known risk factor for PCa. Consistently to that age showed to be an independent predictive factor for PCa as well (67 versus 66 years) (Table 3). Considering decision making for prostate biopsy, only age could be identified as an independent predictive factor (Table 2). Total PSA prior to mpMRI and PSA density showed significant predicational value in univariate analysis, which, however, could not be reproduced in multivariate analysis (Table 2). Investigation of secondary findings described in the initial mpMRI showed that patients who were subsequently diagnosed with PCa showed signs of prostatitis significantly more often than men without (41.2 versus 17.6%; OR 3.26, CI [1.47; 7.17], $p = 0.004$) (Table 3). Other secondary findings considered (BPH, post-infectious findings and calcifications) did not turn out to be statistically significant risk factors. It must be noted that only the presence or absence of an incidental finding was recorded in the initial mpMRI as part of the data collection. Whether the secondary findings corresponded in their localization to a subsequently diagnosed prostate carcinoma was not further examined. Other studies found prostatitis to be a risk factor for undetected prostate cancer [24, 27, 28]. However, the current data are not sufficient to make a general recommendation for a systematic biopsy in the case of a negative mpMRI with signs of prostatitis.

These data may reflect the existing uncertainty of treating physicians to decide against an unnecessary biopsy. However, considering the data from Table 3, the decision against a biopsy could be made easier due to the independent predictive power of age, PSA, free PSA, prostate volume and PI-RADS lesion in relation to the occurrence of prostate cancer.

In summary, our study provides significant data that support the predictive value of the mpMRI as well as clinical and PSA-related factors, specifically in patients with negative mpMRI. With further investigation, these parameters

could become mandatory in the decision process regarding prostate biopsies in cases with negative mpMRI to elevate the negative predictive value of mpMRI even more. In selected patient groups (older patients, higher prostate volume, higher free PSA and lower PSA-Density), prostate biopsy after negative mpMRI can be avoided due to lower risk of undetected prostate cancer. But counseling of these patients regarding residual risk for undetected prostate cancer and an offer for a prostate biopsy should be mandatory. Biomarkers could provide more diagnostic certainty. However, many candidates still require extensive research and are bound to be less accessible in the near future, because PSA and mpMRI are current fundamental diagnostics for PCa. Additional imaging procedures as high frequent ultrasound may help to reduce these problems even more.

Our study also has some limitations. Data acquisition was retrospective, and study population was relatively small. Also, MRI machines and PI-RADS Versions varied in the observation period. Furthermore, prostate biopsies differed in biopsy counts. There is no fixed definition of csPCa, which limits the comparability to other studies.

In addition, it is unclear how many undetected PCa could have been missed in the none biopsy group (52 out of 216). This reflects the real-life scenario in which patients and clinicians find themselves in. This group of patients who never received a biopsy either rejected biopsy or showed stable follow-up (constant PSA, no PI-RADS lesions in following mpMRI, etc.). It is also arguable if a 12-fold systematic biopsy is sufficient as “gold standard” as a significant proportion of PCa is missed by this diagnostic procedure. In our opinion, our endpoint “no diagnosis of PCa” is reasonable, since the risk of undetected clinically significant prostate carcinoma in this specific group of patients is low. Therefore, we think it is justifiable not to perform prostate biopsy, if sufficient follow-up care is guaranteed. A major concern remains that the follow-up time of 21 months might not be long enough to fully answer this question without performing biopsy in all patients.

Further information on the entire patient cohort, including men with PIRADS 3–5, would be of value. However, the goal of this specific study was to depict real-time scenarios where some patients had unclear MRI results. Specifically, we aimed to dig deeper in those patients with no PIRADS lesion or PIRADS 1 and 2 lesions. Therefore, we conducted telephone interviews within our patient cohort. Due to economic and staff related shortcomings, it was not possible to perform this detailed work up for all patients. Therefore, we do not have data of the 1120 mpMRI which showed suspicious lesions (PI-RADS ≥ 3). Therefore, we cannot investigate, on how many of these patients subsequently had prostate cancer.

We think that our follow-up is comparatively consistent due to telephone interviews on all patients who were not followed-up in our clinic. We understand that our study suffers from lack of standardization, randomization, controls and selection bias, due to the retrospective analysis of real-world data.

Conclusion

The additional evaluation of clinical factors such as total and free PSA, age and prostate volume in combination with mpMRI could increase the diagnostic certainty in patients with negative mpMRI with regard to non-significant prostate cancers in order to reduce unnecessary prostate biopsy. Patients with negative MRI are in sum at low risk of csPCa.

Appendix

See Tables 1, 2 and 3.

Table 1 Patients' characteristics and outcome

Patients	n=216 mean [IQR]
Age at MRI [years]	66.0 [58.0;71.0]
PSA level prior to MRI [ng/ml]	6.50 [4.97;9.20]
Free PSA prior to MRI [ng/ml]	1.36 [0.88;2.12]
PSA density [ng/ml ²]	0.10 [0.07;0.14]
Prostate volume [ml]	68.5 [47.7;100]
	n (%)
Bx prior to MRI	63 (29.2)
Bx after MRI	162 (75)
Systematic 12-fold	133
Systematic 24-fold	14
Targeted	2
Unclear	13
No Bx after MRI	54 (25)
Follow-up MRI	
0	194
1	20
2	1
3	1
PCa	34 (15.7)
csPCa	11 (5.1)

Table 2 Biopsy after negative mpMRI

	Biopsy n=162 n (%)	No biopsy n=54 n (%)	Univariate analysis			Multivariate analysis	
			OR [95% CI]	p ratio	p overall	OR [95% CI]	p value
Biopsy							
None	0 (0.00)	54 (100)					
Systematic 12-fold	133 (82.1)	0 (0.00)					
Systematic 24-fold	14 (8.64)	0 (0.00)					
Targeted	2 (1.23)	0 (0.00)					
Unclear	13 (8.02)	0 (0.00)					
Biopsy prior to inclusion MRI					0.545		
0	117 (72.2)	36 (66.7)	Ref				
1	45 (27.8)	18 (33.3)	1.30 [0.66;2.51]	0.441		0.782 [0.339;1.897]	0.58
PI-RADS lesion (1–2) in mpMRI					1.000		
0	87 (53.7)	29 (53.7)	1.00 [0.54;1.87]	0.998		0.845 [0.382;1.843]	0.674
1	75 (46.3)	25 (46.3)	Ref	Ref			
BPH therapy					0.007		
0	102 (63.0)	40 (74.1)					
1	34 (21.0)	14 (25.9)					
NA	26 (16.0)	0 (0.00)					
	mean [IQR]	mean [IQR]					
Age at MRI [years]	65.5 [58.0;70.0]	69.0 [61.2;74.0]	1.04 [1.00;1.08]	0.044	0.027	0.907 [0.853;0.959]	0.001
PSA prior to MRI [ng/ml]	6.73 [5.08;9.40]	5.70 [4.60;8.28]	0.94 [0.86;1.01]	0.098	0.033	1.088 [0.859;1.391]	0.488
Prostate Volume [ml]	68.5 [48.6;100]	70.7 [47.0;102]	1.00 [0.99;1.00]	0.490	0.861	1.013 [0.998;1.032]	0.138
Free PSA [ng/ml]	1.31 [0.90;2.06]	1.65 [0.79;2.19]	1.20 [0.90;1.59]	0.212	0.456	0.721 [0.430;1.137]	0.169
PSA Density [ng/ml ²]	0.10 [0.07;0.15]	0.08 [0.06;0.11]	0.01 [0.00;1.43]	0.068	0.027	14.288 [0.000;10.314]	0.668

Table 3 PCa after negative mpMRI

	No PCa n=182 n (%)	PCa n=34 n (%)	Univariate analysis			Multivariate analysis	
			OR [95% CI]	p ratio	p overall	OR [95% CI]	p value
Biopsy							
None	52 (28.6)	2 (5.88)					
Systematic 12-fold	104 (57.1)	29 (85.3)					
Systematic 24-fold	11 (6.04)	3 (8.82)					
Targeted	2 (1.10)	0 (0.00)					
Unclear	13 (7.14)	0 (0.00)					
Biopsy prior to mpMRI							
0	127 (69.8)	26 (76.5)	Ref		0.560		
1	55 (30.2)	8 (23.5)	0.72 [0.29;1.64]				
Gleason score							
6		23 (67.6)					
7		10 (29.4)					
9		1 (2.94)					
NA	182 (100)						
D'Amico classification							
Intermediate risk		8 (23.5)					
Low risk		18 (52.9)					
No biopsy	52 (28.6)	2 (5.88)					
NA	130 (71.4)	6 (17.6)					
Active therapy							
0	182 (100)	16 (47.1)					
1		18 (52.9)					
RPx							
0	157 (86.3)	17 (50.0)					
1	0 (0.00)	15 (44.1)					
NA	25 (13.7)	2 (5.88)					
PI-RADS lesion (1–2) in mpMRI							
0	103 (56.6)	13 (38.2)	0.48 [0.22;1.01]	0.053		0.382 [0.153;0.908]	0.032
1	79 (43.4)	21 (61.8)	Ref				
Limited assessability of mpMRI							
0	163 (89.6)	28 (82.4)	Ref		0.244		
1	19 (10.4)	6 (17.6)	1.86 [0.62;4.89]	0.251			
Auxiliary findings in mpMRI: BPH							
0	21 (11.5)	3 (8.82)	Ref		0.775		
1	161 (88.5)	31 (91.2)	1.29 [0.41;5.97]	0.688			
Auxiliary findings in mpMRI: prostatitis							
0	150 (82.4)	20 (58.8)	Ref		0.004		
1	32 (17.6)	14 (41.2)	3.26 [1.47;7.17]	0.004			
Auxiliary findings in mpMRI: postinflammatory							
0	157 (86.3)	28 (82.4)	Ref		0.594		
1	25 (13.7)	6 (17.6)	1.37 [0.47;3.48]	0.547			
Auxiliary findings in mpMRI: calcification							
0	171 (94.0)	32 (94.1)	Ref		1.000		
1	11 (6.04)	2 (5.88)	1.03 [0.14;4.15]	0.973			
	Mean [IQR]	Mean [IQR]					
Age at mpMRI [years]	66.0 [58.0;71.0]	67.0 [59.2;73.8]	1.03 [0.98;1.08]	0.229	0.285	1.085 [1.021;1.160]	0.011

Table 3 (continued)

	No PCa n = 182 n (%)	PCa n = 34 n (%)	Univariate analysis			Multivariate analysis	
			OR [95% CI]	p ratio	p overall	OR [95% CI]	p value
Prostate volume [ml]	74.0 [49.9;103]	50.5 [36.3;62.0]	0.99 [0.98;1.00]	0.028	0.003	0.982 [0.065;0.997]	0.027
PSA prior to mpMRI [ng/ml]	6.55 [4.90;9.20]	6.40 [5.43;9.02]	0.99 [0.92;1.06]	0.812	0.569	1.222 [1.013;1.471]	0.033
Free PSA [ng/ml]	1.47[0.92;2.18]	1.08 [0.80;1.70]	0.60 [0.36;1.00]	0.050	0.054	0.431 [0.177;0.927]	0.049
PSA density [ng/ml ²]	0.09 [0.07;0.13]	0.14 [0.09;0.20]	1.624 [15.9;165689]	0.002	0.001		

Author contributions MH contributed to manuscript writing, manuscript editing, and data management. VM contributed to data collection and manuscript writing. ZT contributed to data analysis. GD contributed to manuscript editing. AT contributed to manuscript editing. AB contributed to manuscript editing. KS contributed to data collection. AH contributed to manuscript editing. CT contributed to manuscript editing. TH contributed to manuscript editing. KB contributed to protocol/project development, data analysis, and manuscript editing.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. None.

Declarations

Conflict of interest All authors certify that they have no affiliations with, or involvement in any organization, or entity with any financial interest, or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. Furthermore, the authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

Ethical approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the Rhineland-Palatinate State Medical Association (application number: 2021-15732).

Consent to participate Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent to publish Informed consent was obtained from all participants, regarding publishing their data.

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

References

1. Porpiglia F et al (2017) Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsy-naïve patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 72(2):282–288
2. EAU Guidelines: Prostate Cancer. 2021. Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5_2.
3. Arlen PM et al (2008) Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 179(6):2181–2185 (**discussion 2185–2186**)
4. O'Brien MF et al (2009) Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 27(22):3591–3597
5. Vickers AJ et al (2009) Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 27(3):398–403
6. Heidenreich A (2008) Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 54(5):976–977 (**discussion 978–979**)
7. Ahmed HU et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389(10071):815–822
8. An JY et al (2018) Ruling out clinically significant prostate cancer with negative multi-parametric MRI. *Int Urol Nephrol* 50(1):7–12
9. Distler FA et al (2017) The value of PSA density in combination with PI-RADS™ for the accuracy of prostate cancer prediction. *J Urol* 198(3):575–582
10. Fiard G et al (2020) What to expect from a non-suspicious prostate MRI? A review. *Prog Urol* 30(16):986–999
11. Hansen NL et al (2018) Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int* 122(1):40–49
12. Kotb AF et al (2018) The role of mpMRI and PSA density in patients with an initial negative prostatic biopsy. *World J Urol* 36(12):2021–2025
13. Lo G et al (2019) Negative predictive value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging among men with negative prostate biopsy and elevated prostate specific antigen: a clinical outcome retrospective cohort study. *J Urol* 202(6):1159–1165
14. Lu AJ et al (2017) Negative multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate predicts absence of clinically significant prostate cancer on 12-core template prostate biopsy. *Urology* 105:118–122
15. Oishi M et al (2019) Which patients with negative magnetic resonance imaging can safely avoid biopsy for prostate cancer? *J Urol* 201(2):268–276
16. Otti VC et al (2019) The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. *BJU Int* 123(1):82–90
17. Pagniez MA et al (2020) Predictive factors of missed clinically significant prostate cancers in men with negative magnetic

- resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 204(1):24–32
18. Regis L et al (2019) The role of negative magnetic resonance imaging: can we safely avoid biopsy in P.I.-R.A.D.S. 2 as in P.I.-R.A.D.S. 1? *Scand J Urol* 53(1):21–25
 19. Sathianathen NJ et al (2020) Negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of clinically significant prostate cancer in the prostate imaging reporting and data system era: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 78(3):402–414
 20. Simmons LAM et al (2017) The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer* 116(9):1159–1165
 21. Wang RS et al (2017) Determination of the role of negative magnetic resonance imaging of the prostate in clinical practice: Is biopsy still necessary? *Urology* 102:190–197
 22. Washino S et al (2017) Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int* 119(2):225–233
 23. Zhang Y et al (2020) How to make clinical decisions to avoid unnecessary prostate screening in biopsy-naïve men with PI-RADS v2 score ≤ 3 ? *Int J Clin Oncol* 25(1):175–186
 24. Panebianco V et al (2018) Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: What's next? *Eur Urol* 74(1):48–54
 25. Numao N et al (2013) Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol* 190(2):502–508
 26. Schoots IG, Padhani AR (2021) Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 127(2):175–178
 27. Itatani R et al (2014) Negative predictive value of multiparametric MRI for prostate cancer detection: outcome of 5-year follow-up in men with negative findings on initial MRI studies. *Eur J Radiol* 83(10):1740–1745
 28. Scheidler J et al (2012) Diagnosis of prostate cancer in patients with persistently elevated PSA and tumor-negative biopsy in ambulatory care: performance of MR imaging in a multi-reader environment. *Rofo* 184(02):130–135

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

