

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. D. Maintz

Retrospektive Analyse multiparametrischer MRT- Untersuchungen der Prostata und deren Gegenüberstellung mit dem histologischen Befund

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Badr Muselmani
aus Jena

promoviert am 23.07.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. Pinto dos Santos
2. Gutachter: Professor Dr. med. D. Pfister

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Kristina Stroh
Herr Dr. Florian Jungmann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin oder eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die der Arbeit zugrunde liegenden MRT-Untersuchungen wurden ohne mein Mitwirken in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Die in dieser Arbeit präsentierten Analysen und Auswertungen wurden von mir unter der Anleitung und mit der Unterstützung von Frau Kristina Stroh und Herrn Florian Jungmann durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.12.2024

Unterschrift:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Mutter danken. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung, ihre aufrichtige Fürsorge und den Glauben an mich hätte ich diesen Weg nicht bis zum Ende geschafft. Sie hat mir in den schwierigsten Momenten Motivation und Kraft gegeben und war stets meine größte Stütze. Für ihre unerschöpfliche Geduld und die vielen aufbauenden Gespräche, die mir den Mut gegeben haben, weiterzumachen, bin ich ihr zutiefst dankbar.

Mein tief empfundener Dank gilt ebenso meinem Vater und meinem Großvater, die mich mit ihrer Ermutigung und ihrem festen Glauben an meine Fähigkeiten gestärkt haben. Ihre Ratschläge und ihre Zuversicht haben mir geholfen, die Herausforderungen zu meistern und den Blick für das Wesentliche zu bewahren.

Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus meinem Betreuer, Priv.-Doz. Dr. Daniel Pinto dos Santos, für seine fachliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen während der Erstellung dieser Arbeit. Seine Geduld und sein Vertrauen in mir haben entscheidend dazu beigetragen, dass diese Dissertation in ihrer jetzigen Form entstehen konnte.

Mein Dank richtet sich außerdem an Frau Dr. Kristina Stroh für ihre hilfreichen Anregungen und ihre Unterstützung bei der Auswahl und Auswertung des Materials. Ihre fachlichen Impulse und ihr Engagement haben mich auf diesem Weg bereichert und die Qualität meiner Arbeit maßgeblich gefördert.

Diese Arbeit widme ich meiner geliebten Oma, die uns in diesem Frühjahr leider verlassen hat. Ihr liebevolles Wesen, ihre Lebensweisheit und die wertvollen Erinnerungen, die sie hinterlassen hat, werden für immer in meinem Herzen weiterleben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. Anatomie der Prostata	12
2.1.1. Makroskopische Anatomie	12
2.1.2. Mikroskopische Anatomie	13
2.2. Prostatakarzinom	14
2.2.1. Epidemiologie	14
2.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	14
2.2.3. Klinik	14
2.2.4. Pathologie des Prostatakarzinoms	14
2.2.5. Extraprostatistische Extension	15
2.3. Tumorscreening und Primärdiagnostik	15
2.3.1. Digital-rektale Untersuchung	16
2.3.2. Prostataspezifisches Antigen	17
2.3.3. Transrektaler Ultraschall und Biopsie	18
2.4. Einteilung des Prostatakarzinoms und Risikoprädiktion	18
2.4.1. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom	18
2.4.2. Grading	19
2.4.3. Staging	20
2.4.4. Risikoprädiktionsmodelle	22
2.5. Magnetresonanztomografie der Prostata	23
2.5.1. Multiparametrische MRT der Prostata	24
2.5.2. Bildsequenzen	25
2.5.3. Interpretation mit dem Prostate Imaging-Reporting and Data System	26
2.6. Gezielte Prostatabiopsie	28
2.7. Therapie des Prostatakarzinoms	29
2.7.1. Aktive Überwachung	29
2.7.2. Prostatektomie	29
2.7.3. Strahlentherapie	30
2.7.4. Fokale Therapieansätze	31

2.7.5.	Therapie des metastasierenden Karzinoms	31
2.8.	Fragestellung und Ziel der Arbeit	31
3.	MATERIAL UND METHODEN	33
3.1.	Studiendesign	33
3.2.	Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien)	33
3.3.	Dokumentation	34
3.4.	mpMRT-Protokoll	34
3.5.	PI-RADS Befundung	35
3.6.	Histologische Untersuchungen	35
3.6.1.	MRT/US-Fusionsbiopsie und systematische Biopsie	35
3.6.2.	Radikale Prostatektomie	35
3.7.	Statistische Auswertung	36
4.	ERGEBNISSE	37
4.1.	Beschreibung der Patientenkohorte	37
4.1.1.	Altersverteilung	37
4.1.2.	Biopsiestatus	37
4.1.3.	PSA-Wert	38
4.1.4.	Indikation zur multiparametrischen Magnetresonanztomografie	39
4.2.	Befunde nach multiparametrischer Magnetresonanztomografie	39
4.2.1.	Prostatavolumen	39
4.2.2.	PSA-Dichte	40
4.2.1.	Beurteilung der Prostata gemäß PI-RADS	41
4.2.2.	Zonale Verteilung	42
4.2.3.	Läsionsgröße	43
4.3.	Biopsiebefunde	44
4.3.1.	Befunde aus der gezielten Biopsie	44
4.3.2.	Befunde aus der systematischen Biopsie	46
4.4.	Getrennte Betrachtung der Zweitläsionen	47
4.5.	Befunde aus der Prostatektomie	48

4.5.1.	Endgültiger Gleason-Score	48
4.5.2.	Extraprostatische Extension	48
4.6.	Korrelation des PI-RADS mit dem Gleason-Score	49
4.7.	Tumordetektionsrate und diagnostische Genauigkeit	51
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Tumordetektionsrate	53
5.2.	Erst ein PI-RADS von 4 oder 5 ist ein starker Prädiktor für das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms	55
5.3.	Die PSA-Dichte erhöht die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms	57
5.4.	Extraprostatische Extension werden in der mpMRT nicht zuverlässig erkannt	58
5.5.	Limitationen	59
5.6.	Schlussfolgerung und Ausblick	60
6.	LITERATURVERZEICHNIS	61
7.	ANHANG	81
7.1.	Abbildungsverzeichnis	81
7.2.	Tabellenverzeichnis	82
7.3.	mpMRT-Bildgebund und Befundung	83

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient (<i>engl.: apparent Diffusion Coefficient</i>)
AFS	anteriores fibromuskuläres Stroma
ASAP	Atypische kleine azinäre Proliferation (<i>engl.: Atypical Small Acinar Proliferation</i>)
AS	Aktive Überwachung (<i>engl.: Active Surveillance</i>)
BI-RADS	Standardisierte Klassifikation zur Mammographie-Befundung (<i>engl.: Breast Imaging-Reporting and Data System</i>)
bpMRT	Biparametrische Magnetresonanztomographie
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CZ	Zentrale Zone (<i>engl.: central zone</i>)
DCE	Dynamische kontrastverstärkte Bildgebung (<i>engl.: dynamic contrast-enhanced imaging</i>)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (<i>engl.: diffusion weighted imaging</i>)
EBRT	Externe Strahlentherapie (<i>engl.: external beam radiation therapy</i>)
ERSPC	Europäische Randomisierte Studie zum Screening auf Prostatakrebs (<i>engl.: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>)
EPE	Extraprostatische Extension
ESUR	Europäische Gesellschaft für Urogenitalradiologie (<i>engl.: European Society of Urogenital Radiology</i>)
FOV	Messfeld (<i>engl.: field of view</i>)
fPSA	Freies Prostata-spezifisches Antigen (<i>engl.: free Prostate-Specific Antigen</i>)
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall (<i>engl.: High Intensity Focused Ultrasound</i>)
hK3	Humanes Kallikrein 3
ISUP	Internationale Gesellschaft für Uropathologie (<i>engl.: International Society of Urological Pathology</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
PACS	Digitales Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (<i>engl.: Picture Archiving and Communication System</i>)
PCA3	Prostatakrebs-Gen 3 (<i>engl.: Prostate Cancer Gene 3</i>)
PHI	Prostata-Gesundheitsindex (<i>engl.: Prostate Health Index</i>)
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie

PI-RADS	Standardisiertes Befundungsschema für Prostata-MRT (<i>engl.: Prostate Imaging Reporting and Data System</i>)
PRECISION	Prostata-Evaluierung für klinisch wichtige Krankheit: Probenahme mit oder ohne Bildführung (<i>engl.: Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not?</i>)
PROMIS	Prostata-MRT-Bildgebungsstudie (<i>engl.: Prostate MR Imaging Study</i>)
PROBASE	Prostatakrebs Basisstudie (<i>engl.: Prostate Cancer Baseline Screening</i>)
ProScreen	Prostatakrebs-Screening-Studie (<i>engl.: Prostate cancer Screening Trail</i>)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	Periphere Zone
RIS	Radiologie-Informationssystem
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
T1w	T1-gewichtete Bildgebung (<i>engl.: T1-weighted image</i>)
T2w	T2-gewichtete Bildgebung (<i>engl.: T2-weighted image</i>)
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen-Klassifikation
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionszone
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (<i>fr.: Union Internationale Contre le Cancer</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>engl.: World Health Organization</i>)

1. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom des Mannes zählt zu den drei häufigsten Tumorentitäten. Allein in Deutschland werden jährlich 68.600 Männer neu diagnostiziert. Die diagnostischen Methoden sind jedoch noch nicht zuverlässig genug, wodurch es einerseits zu unnötigen Therapien und andererseits zum Übersehen klinisch signifikanter Tumoren kommen kann. Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) stellt eine Möglichkeit dar, die Prostata in situ zu beurteilen. Das PI-RADS-Bewertungssystem (Version 2.1), das in diesem Kontext eingesetzt wird, wurde in dieser Studie retrospektiv mit dem histologischen Gleason-Score verglichen. Die Daten stammen aus der Universitätsmedizin Mainz und beziehen sich auf MRT-Untersuchungen, die an Patienten im Zeitraum zwischen April 2019 und Dezember 2020 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 394 Patienten sowohl einer mpMRT als auch einer systematischen sowie, abhängig vom bildgebenden Befund, einer gezielten Stanzbiopsie unterzogen. Der histologische Gleason-Score wurde anhand dieser Biopsien bestimmt. Bei 69 Patienten wurde zusätzlich die Prostata operativ entfernt, wodurch der endgültige Gleason-Score und das Ausmaß einer extraprostatatischen Extension bestimmt werden konnten. Von den 291 Patienten mit mindestens einer verdächtigen Läsion (PI-RADS ≥ 3 ; insgesamt 390 Läsionen) wurden 36 % mit PI-RADS 4 und 19 % mit PI-RADS 5 klassifiziert. Die Detektionsrate für klinisch signifikante Tumoren betrug 36,4 %, die Sensitivität 83,8 % und die Spezifität 22,8 %. Der positive prädiktive Wert lag bei 30,5 %, der negative prädiktive Wert bei 77,7 %.

Eine signifikante positive Korrelation wurde zwischen dem PI-RADS-Score und dem Gleason-Score der Stanzbiopsien nachgewiesen (Spearman-Korrelation von 0,678 für die Indexläsion und 0,646 für die Zweitläsion). Ein PI-RADS-Score von 4 oder 5 erwies sich als starker Prädiktor für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms ($p=0,001$). Unter den routinemäßig erhobenen klinischen Parametern war ausschließlich die PSA-Dichte in der Lage, die Vorhersagegenauigkeit des PI-RADS-Scores zu verbessern. Dieser Zusammenhang war insbesondere bei Zweitläsionen statistisch signifikant ($p = 0,038$).

Die Zuverlässigkeit der mpMRT bei der Diagnostik der extraprostatatischen Extension erreichte eine Sensitivität von 55 %, einen positiven prädiktiven Wert von 47,8 % und einen negativen prädiktiven Wert von 80,4 %.

Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten sind notwendig, um zusätzliche Faktoren neben der PSA-Dichte zu identifizieren, die zur Verbesserung der Identifikation klinisch signifikanter Prostatakarzinome anhand der mpMRT-Bildgebung beitragen könnten.

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom zählt mit weltweit 1,4 Millionen neuen Fällen im Jahr 2020 zu den drei häufigsten Tumorerkrankungen ¹. In Deutschland wurde im Jahr 2019 eine Inzidenz von etwa 68.600 Fällen verzeichnet, wobei die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 88 % lag und die jährliche Sterberate bei etwa 15.000 ². Die sozioökonomische und gesundheitspolitische Bedeutung dieser Erkrankung ist damit unbestritten.

Die letzte Dekade hat erhebliche Fortschritte in der Diagnostik des Prostatakarzinoms gesehen, insbesondere durch die Einführung und Weiterentwicklung der multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT). Parallel dazu hat die Entwicklung und Verfeinerung der *Prostate Imaging-Reporting and Data System* (PI-RADIS)-Klassifikation dazu beigetragen, die Befunddokumentation zu standardisieren und die diagnostische Präzision zu erhöhen. Die Integration der MRT-Bildgebung in die europäischen Leitlinien sowie ihre feste Verankerung in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom ³ (Version 6.2, Stand Oktober 2021) unterstreicht die Rolle dieser Technologie. Dennoch ist die Einschätzung des diagnostischen Mehrwerts der mpMRT international nicht einheitlich ^{4,5}. Trotz eines Anstiegs der MRT-Untersuchungen und der zunehmenden Standardisierung der Befundung bestehen weiterhin Herausforderungen, insbesondere bei der Analyse von mpMRT-Aufnahmen und der Nachverfolgung im klinischen Alltag.

In diesem Projekt sollen zur Qualitätssicherung und -optimierung die Zuverlässigkeit und Konsistenz der PI-RADS-Klassifizierung monozentrisch untersucht werden, indem die mpMRT-Diagnostik mit den Ergebnissen der histopathologischen Stanzbiopsie verglichen werden. Darüber hinaus soll die Genauigkeit der mpMRT bei der Vorhersage der extraprostatatischen Extension bewertet werden. Ein weiteres Ziel ist die Identifikation von Mustern, die zu diagnostischen Unsicherheiten oder Fehleinschätzungen führen. Insbesondere in den Grenzbereichen der PI-RADS-Klassifizierung könnten solche Unsicherheiten aufgedeckt und durch verbesserte diagnostische Richtlinien minimiert werden. Dieser Forschungsansatz strebt an, die diagnostische Präzision und den klinischen Workflow zu verbessern und die Versorgungsqualität insgesamt zu steigern. Letztlich soll die Forschung zu einer präziseren Diagnostik und Prognose des Prostatakarzinoms beitragen, um sowohl therapeutische Unterversorgung als auch kostspielige Übertherapien zu vermeiden.

2.1. Anatomie der Prostata

2.1.1. Makroskopische Anatomie

Die gesunde Prostata ist eine walnussgroße unpaare exokrine Drüse, die sich subperitoneal vor dem Rektum zwischen der Harnblase und dem urogenitalen Beckenboden des Mannes befindet. Sie umgibt den proximalen Teil der Harnröhre (Pars prostatica urethrae), an dem auch die Samenleiter münden. Oberhalb und hinter der Prostata liegt die Glandula vesiculosa. Mit ihrer umgekehrten Pyramidenform ist die Basis der Prostata (Basis prostatae) eng mit dem Harnblasenboden verbunden, während ihre zulaufende Spitze (Apex prostatae) durch den Levatorenspalt ragt und am urogenitalen Diaphragma endet.⁶

Ventral ist die Prostata durch das Ligamentum puboprostaticum mit der Symphyse verbunden. Die flache Hinterwand der Prostata zeigt eine vertikal verlaufende mediane Furche und ist dem Rektum zugewandt, von wo aus sie tastbar ist. Prostata und G. vesiculosa sind lediglich durch die Denonvillier-Faszie vom Rektum getrennt⁷. Die Prostata wird von einer derben Pseudokapsel umhüllt, die in den verschiedenen Abschnitten des Organs unterschiedlich entwickelt ist. Sie besteht aus fibromuskulärem Stroma, das drei verschiedene Faszien-schichten umgibt: die vordere, die seitliche und die hintere Faszie. Anterior und apikal ist die Pseudokapsel lückenhaft, während sie lateral mit der Levatorfaszie verschmilzt. Das Venengeflecht der Prostata, auch Plexus santorini genannt, befindet sich zwischen der Pseudokapsel und der Faszie und durchquert diese^{6,8}. Das neurovaskuläre Bündel verläuft posterolateral bei 5 und 7 Uhr und verzweigt sich am Apex und an der Basis der Prostata⁹. Ein schematischer Querschnitt der Drüse ist in Abbildung 1 dargestellt.

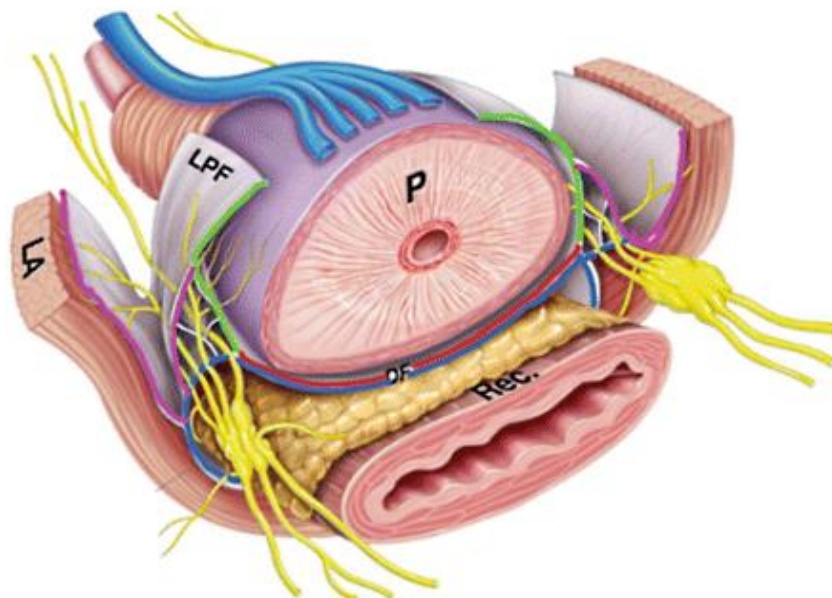


Abbildung 1: Topografische Anatomie der Prostata¹⁰

P: Prostata; Rec.: Rektum; LPF: laterale prostatische Faszie; LA: Musculus levator ani.

2.1.2. Mikroskopische Anatomie

Aus pathogenetischer und histologischer Sicht ist die Prostata in ein nicht-drüsiges, anteriores fibromuskuläres Stroma (AFS, 30 % des Volumens) sowie drei drüsige Zonen (70 %) unterteilt, die jeweils unterschiedliche embryologische Herkünfte aufweisen ⁶. Die mikroskopische Anatomie der Prostata ist in Abbildung 2 dargestellt.

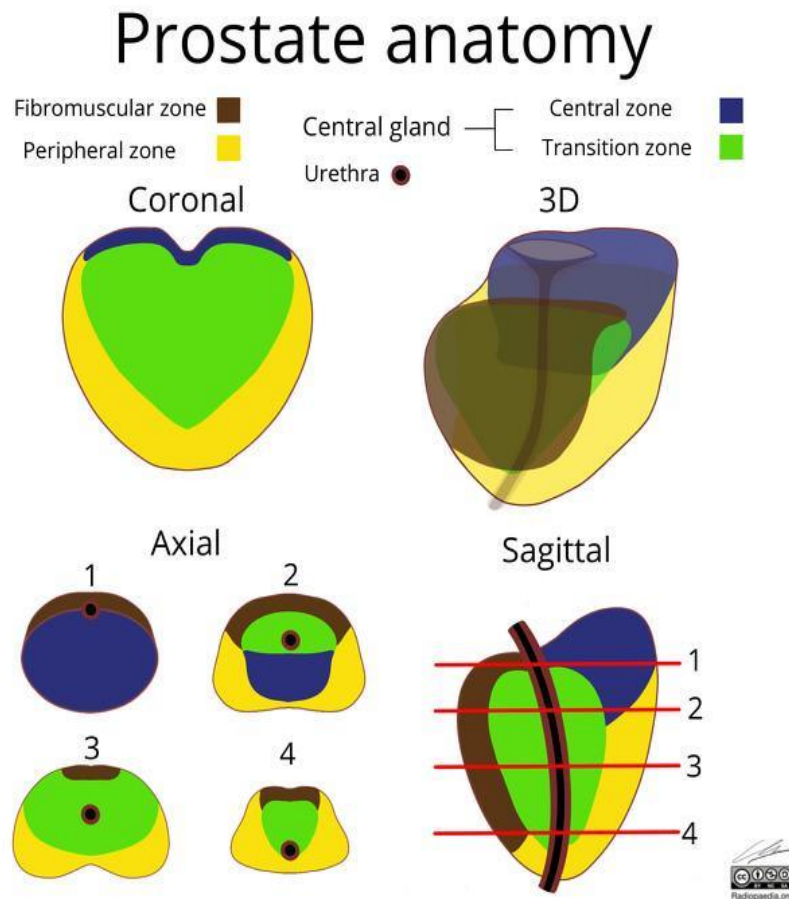


Abbildung 2: Mikroskopische Anatomie der Prostata ¹¹

Die Zonen sind wie folgt charakterisiert:

1. Anteriore fibromuskuläre Zone (AFS; Abbildung 2: braun): Diese schmale Zone liegt ventral der Harnröhre und enthält keine Drüsen. Sie besteht überwiegend aus vertikal verlaufenden Muskelbündeln und Bindegewebe ¹².
2. Transitionszone (TZ; Abbildung 2 grün): Sie umgibt den proximalen und mittleren Teil der Pars prostatica der Urethra und macht etwa 5 % des Prostatavolumens aus. Im Laufe des Lebens kann sie sich vergrößern und eine Harnabflussstörung verursachen ^{6,7}. In dieser Zone treten häufig Knoten der benignen Prostatahyperplasie (BPH) sowie zystische und stromale Veränderungen auf ¹³. Etwa 30 % der Prostatakarzinome entwickeln sich in der Transitionszone ¹².

3. Zentrale Zone (Abbildung 2 blau): Sie bildet den kranialen Teil der Prostata und umfasst etwa 25 % des Organvolumens. Die Zone umschließt die Ductuli ejaculatorii und erstreckt sich von der Basis bis zum Apex der Prostata ^{7,14}.
4. Periphere Zone (PZ; Abbildung 2 gelb): Diese Zone bildet den größten Teil der Prostata (70 %) und umschließt schalenförmig sowohl die zentrale Zone als auch die Transitionszone ⁷. Bis zu 70 % der Karzinome entstehen in der peripheren Zone ¹⁵.

2.2. Prostatakarzinom

2.2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist global die häufigste Krebsdiagnose und die fünfthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern ^{1,16–18}. Im Jahr 2020 wurden weltweit annähernd 1,5 Millionen neue Fälle mit Prostatakarzinom registriert und 375.000 Todesfälle ^{16,17}. In mehr als der Hälfte aller Länder mit entsprechenden Statistiken (112 von 185) ist das Prostatakarzinom die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes ¹⁹.

2.2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steht in positivem Zusammenhang mit dem Alter, genetischen und ethnischen Faktoren sowie einer positiven Familienanamnese ^{3,20}. Während das Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre an Prostatakrebs zu erkranken, bei Männern unter 55 Jahren bei 2,3 % liegt, verdoppelt es sich im Alter von 75 Jahren ²¹. Männer mit einem Verwandten ersten Grades, der an Prostatakrebs erkrankt ist, haben ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko ²². Sind zwei Verwandte betroffen, steigt das Risiko auf das Fünf- bis Zehnfache ²³. Auch entzündliche Prozesse und infektiöse Erkrankungen erhöhen das Krebsrisiko ^{24,25}.

2.2.3. Klinik

Im Frühstadium des Prostatakarzinoms treten selten Symptome auf. Im Spätstadium können jedoch Hämaturie, Inkontinenz, Impotenz sowie Knochenschmerzen durch ossäre Metastasierungen auftreten ^{26–28}. Inzidentelle Karzinome, die etwa 10 % aller Prostatakarzinome ausmachen, werden meist zufällig bei histologischen Untersuchungen von Prostata-Präparaten, beispielsweise nach einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P), oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen entdeckt ²⁹.

2.2.4. Pathologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom kann aus den laminalen Drüsenzellen oder den Basalzellen entstehen. Basalzellen können sich zu Adenokarzinomen und squamosen Karzinomen entwickeln, Drüsenzellen zu Adenokarzinomen ²⁸. Adenokarzinome, die sich aus den Azini der Prostata-Gänge entwickeln, stellen mit 90-95 % den häufigsten histologischen Typ dar ^{30,31}.

Die verbleibenden Tumoren entstehen aus den Epithelzellen und umfassen kleinzellige, duktile und muzinöse Karzinome, die in der Regel eine schlechtere Prognose haben ^{32,33}. Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) gilt als präkanzeröse Veränderung, bei der reguläre Prostatadrüsen dysplastische, nicht-invasive Zellen enthalten. Unterschieden wird zwischen *low-grade* und *high-grade* PIN, wobei letztere häufiger mit einem Prostatakarzinom assoziiert sind ^{34,35}. Ähnlich verhält es sich mit der *Atypical Small Acinar Proliferation* (ASAP), die ebenfalls mit der Entwicklung eines Karzinoms in Verbindung steht ³⁶. Bei histologischer Bestätigung einer high-grade PIN oder eines ASAP wird deshalb eine erneute Biopsie und/oder eine Verlaufskontrolle mittels mpMRT innerhalb von 6-12 Monaten empfohlen ^{37,38}. Darüber hinaus zeigen Prostatakarzinome eine lymphogene Metastasierung in parailiakale und paraaortale Lymphknoten sowie eine hämatogene Streuung, die osteoplastische Metastasen im Stammskelett (70 %) und Weichteilmetastasen in Lunge und Leber (40 %) verursacht ²⁸.

2.2.5. Extraprostatische Extension

Eine zentrale Eigenschaft von Karzinomzellen ist ihre Fähigkeit zur lokalen Infiltration des umliegenden Gewebes ²⁸. Die extraprostatische Extension (EPE) beschreibt die Ausdehnung des Tumors über die fibromuskuläre Pseudokapsel der Prostata hinaus in die umliegenden periprostatischen Weichteile, vor allem in das periprostatische Fettgewebe, begleitet von einer desmoplastischen Reaktion ³⁹. Diese Ausbreitung kann von einer lokalen Expansion bis zu einer diffusen Infiltration in benachbarte Gewebe oder Strukturen reichen. Besonders betroffen sind die posterioren und posterolateralen Bereiche der Prostata, durch die auch das neurovaskuläre Bündel verläuft ⁴⁰. Zudem wird die Region um den Apex der Prostata als ein häufiger Ort für die Manifestation der EPE diskutiert ⁴¹.

Die EPE ist ein wichtiger Indikator für die Aggressivität des Prostatakarzinoms und dient als unabhängiger Prädiktor für das Rezidiv-freie Überleben nach einer radikalen Prostatektomie ⁴²⁻⁴⁴. Zudem ist die EPE mit einer höheren Rate an Rezidiven und einem gesteigerten Risiko für Metastasierung verbunden ⁴⁵. Eine präzise Lokalisierung der Tumorausbreitung ist daher von großer Bedeutung, da sie maßgeblich die Wahl der therapeutischen Strategie beeinflusst ⁴⁶. Bei Verdacht auf eine EPE werden radikalere Maßnahmen in der Therapie in Erwägung gezogen. Allerdings ist zu beachten, dass ein aggressiverer chirurgischer Ansatz mit einem erhöhten Risiko für Harninkontinenz und erektile Dysfunktion verbunden ist ⁴⁷.

2.3. Tumorscreening und Primärdiagnostik

Das Ziel des Screenings auf ein Prostatakarzinom ist die frühzeitige Erkennung aggressiver, organbegrenzter Tumore, um einen kurativen Therapieansatz einleiten zu können. In Deutschland wird die Digital-rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr als

krankenkassenfinanzierte Früherkennung angeboten. Ein weiterer Parameter, der eine Erkrankung frühzeitig aufdecken könnte, ist die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). Ein PSA-basiertes Screening kann das Mortalitätsrisiko durch das Prostatakarzinom senken, insbesondere bei aggressiven Tumoren im frühen Stadium. Bei Tumorverdacht kann eine transrektale Ultraschalluntersuchung mit Biopsie durchgeführt werden, um den Tumorverdacht histologisch abzusichern.³

2.3.1. Digital-rektale Untersuchung

Die Lage der Prostata unmittelbar vor dem Rektum ermöglicht ihr direktes ertasten, was bei einer DRU durchgeführt wird (Abbildung 3). Normalerweise weist die Prostata eine prall-elastische Konsistenz auf und ein Sulkus ist ertastbar. Lokalisierte derbe Areale, Verhärtungen oder Unregelmäßigkeiten können auf einen Tumor hinweisen⁴⁸. Allerdings können solche Veränderungen auch durch postentzündliche Prozesse, Prostata-Steine oder eine BPH verursacht werden.

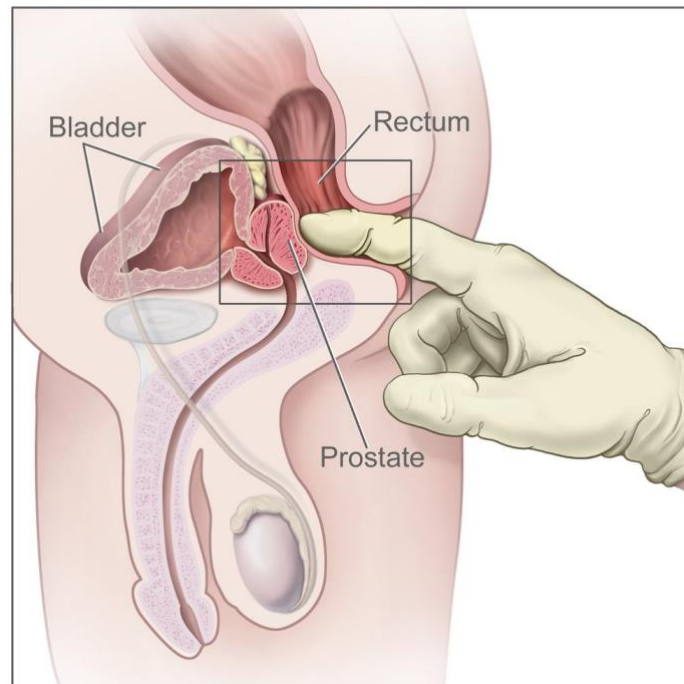


Abbildung 3: Illustration einer digital-rektalen Untersuchung⁴⁹

Der Erfolg der Untersuchung hängt maßgeblich von der Erfahrung des Arztes ab. Zudem lassen sich nur oberflächlich gelegene, deutlich vergrößerte und fortgeschrittene Tumore ertasten⁵⁰. Obwohl die Sensitivität niedrig ist, stellt ein auffälliger Tastbefund dennoch einen guten Indikator für aggressive Tumoren dar, insbesondere bei älteren Patienten^{51,52}. Trotz der Einschränkungen wird die DRU weiterhin zur Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung eingesetzt. Sie ist außerdem die einzige Untersuchung, die von den Krankenkassen finanziert wird und bildet meist den ersten diagnostischen Schritt bei Verdacht auf Prostatakrebs.

2.3.2. Prostataspezifisches Antigen

Das PSA oder humanes Kallikrein 3 (hK3) ist eine Serinprotease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert wird ⁵³. Seine Hauptfunktion besteht darin, das Ejakulat zu verflüssigen ⁵⁴. Tumorzellen können Prostatazellen zerstören, was zu einer Freisetzung von PSA in den Blutkreislauf und somit zu einer erhöhten Serumkonzentration führt. Zudem sind die Tumorzellen selbst in der Lage, PSA zu produzieren und freizusetzen ⁵⁵. Neben seiner Rolle als Screening-Marker dient der Gesamt-PSA-Wert auch als Verlaufsparemeter bei der aktiven Überwachung (*active surveillance*; AS) von low-risk Tumoren sowie als Indikator für Rezidive und Progression nach einer kurativen Therapie ⁵⁶.

Die Verwendung des Gesamt-PSA-Wertes als alleiniger Screening-Marker für das Prostatakarzinom ohne Berücksichtigung weiterer klinischer oder laborchemischer Faktoren sowie die starre Festlegung eines Grenzwertes von 4 ng/ml führten lange Zeit dazu, dass bei Männern mit erhöhten PSA-Werten häufig Prostatabiopsien durchgeführt wurden. Meist konnte dabei kein Tumor nachgewiesen werden. Dies resultierte oft in falsch-positiven Ergebnissen ⁵⁷.

Gleichzeitig können PSA-Werte unter 4 ng/ml ein signifikantes Karzinom maskieren, etwa bei nicht-PSA-exprimierenden Karzinomen oder bei der Einnahme bestimmter Medikamente ⁵⁸⁻⁶¹. Zudem können Eingriffe an der Prostata, wie die TUR-P oder eine Adenomektomie, zu falsch negativen Ergebnissen führen ^{62,63}. Eine Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2020 kam zu dem Schluss, dass der Nettonutzen des PSA-Tests angesichts der durch Überdiagnostik nicht-signifikanter Tumoren sowie durch Biopsiekomplikationen verursachten Schäden nicht gerechtfertigt ist ⁶⁴.

Abgewandelte PSA-Parameter sind inzwischen im klinischen Alltag etabliert und dienen als Unterstützung bei der klinischen Entscheidungsfindung ⁶⁵. Damit diese Parameter jedoch einen signifikanten Mehrwert bieten, sollten sie im Zusammenhang mit weiteren klinischen Informationen wie Alter, Prostatavolumen und Anamnese betrachtet werden:

- freies PSA (fPSA): das eigentliche biologisch aktive PSA (freies PSA + gebundenes PSA = Gesamt-PSA); Werte zwischen 20-25 % gelten als unverdächtig, während bei unter 15 % ein Prostatakarzinom vermutet werden kann.
- PSA-Dichte: PSA-Serumkonzentration im Verhältnis zum Prostatavolumen; < 0,1 ng/ml/cm³ gilt als normal.
- PSA-Velocity: Anstieg des PSA-Wertes innerhalb eines Jahres; sollte zwischen 0,35 und 0,75 ng/ml pro Jahr liegen.

- PSA-Verdopplungszeit: Zeitspanne, bis sich der PSA-Wert verdoppelt; liegt dieser Zeitraum unter einem Jahr bei einer Konzentration von mehr als 6 ng/ml, sind häufigere Kontrollen angezeigt.

2.3.3. Transrektaler Ultraschall und Biopsie

Deuten DRU und PSA-Wert auf ein Prostatakarzinom hin, erfolgt in einem nächsten Diagnoseschritt ein transrektaler Ultraschall (TRUS), bei dem 10 bis 12 Gewebeproben aus vordefinierten anatomischen Bereichen entnommen werden ⁶⁶. Die Proben werden anschließend histologisch untersucht. Derzeit gilt die TRUS-Biopsie als Goldstandard zur definitiven Diagnose eines Prostatakarzinoms.

Über die Hälfte der im TRUS erkennbaren Karzinome haben eine höhere Aggressivität im Vergleich zu nicht sichtbaren Tumoren ⁶⁷. Dabei ist zu beachten, dass die Detektierbarkeit von Karzinomen durch das variable Schallverhalten der Tumoren sowie die begrenzte Aussagekraft in Bezug auf die Transitionszone und die ventroapikalen Abschnitte der Prostata eingeschränkt ist ^{68–70}.

Ein wesentlicher Nachteil der TRUS-Biopsie besteht darin, dass der Tumor trotz des Verdachts oft nicht durch die zufällig entnommenen Proben erfasst wird. Je nach Studie beträgt die Rate der falsch-negativen Ergebnisse bis zu 30 % ^{71–73} und ist damit anfällig für systematische und zufällige Fehler ^{74–76}. Bei anhaltendem Karzinomverdacht sind daher erneute Biopsien erforderlich, die nicht nur eine erhöhte Morbidität und Kosten verursachen, sondern auch eine psychische Belastung für den Patienten darstellen ^{74,75}. Sowohl die Expertise des Pathologen als auch die verwendete Stanztechnik beeinflussen die Ergebnisse erheblich ^{77–79}.

Eine höhere Anzahl an Stanzbiopsien, wie bei der Sättigungsbiopsie, kann zwar die Tumordetektionsrate erhöhen, ist jedoch mit einem signifikanten Anstieg der Komplikationsrate verbunden ^{80–82}. Häufige Komplikationen nach einer Biopsie sind Blutungen (Hämaturie, Hämatospermie und Hämatochezie), Harnverhalt und Infektionen, die im schlimmsten Fall zu einer Sepsis führen können ^{83,84}. Zudem steigt die Rate der diagnostizierten, aber nicht therapielevanten Karzinome ⁸⁵.

2.4. Einteilung des Prostatakarzinoms und Risikoprädiktion

2.4.1. Klinisch signifikantes Prostatakarzinom

Die Bezeichnung „klinisch signifikant“ bezieht sich auf Tumore, die potenziell lebensbedrohlich sind und einer Behandlung erfordern. Diese Unterscheidung ist wichtig, da klinisch insignifikante Karzinome zwar häufig vorkommen, aber im Gegensatz zu signifikanten Karzinomen sehr wahrscheinlich zeitlebens keine Beschwerden verursachen. Daher benötigen sie oft keine sofortige Therapie, die selbst zu Nebenwirkungen führen kann ⁸⁶. Die Festlegung der klinischen Signifikanz von Prostatakarzinomen basiert auf verschiedenen

Kriterien, die in der Literatur unterschiedlich angegeben werden und in Abhängigkeit von den jeweiligen Richt- und Leitlinien variieren ^{74,87}.

Ein wesentlicher Faktor zur Bestimmung der Aggressivität eines Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Dieser histopathologische Prädiktor dient zur Unterscheidung zwischen klinisch insignifikanten und signifikanten Karzinomen. Nach den Epstein-Kriterien gelten Karzinome als klinisch relevant, wenn sie einen Gleason-Score von ≥ 7 (entsprechend ISUP-Grad ≥ 2) aufweisen ⁸⁸. Darüber hinaus werden Karzinome mit einem Volumen von $\geq 0,5$ ml sowie Tumore, die über die Prostata hinaus infiltrieren, als klinisch signifikant eingestuft ⁸⁹.

2.4.2. Grading

Für die histologische Klassifikation des „gewöhnlichen“ Adenokarzinoms der Prostata gibt es verschiedene Grading-Systeme. Das am weitesten Verbreitete ist das Gleason-Grading ⁵⁰.

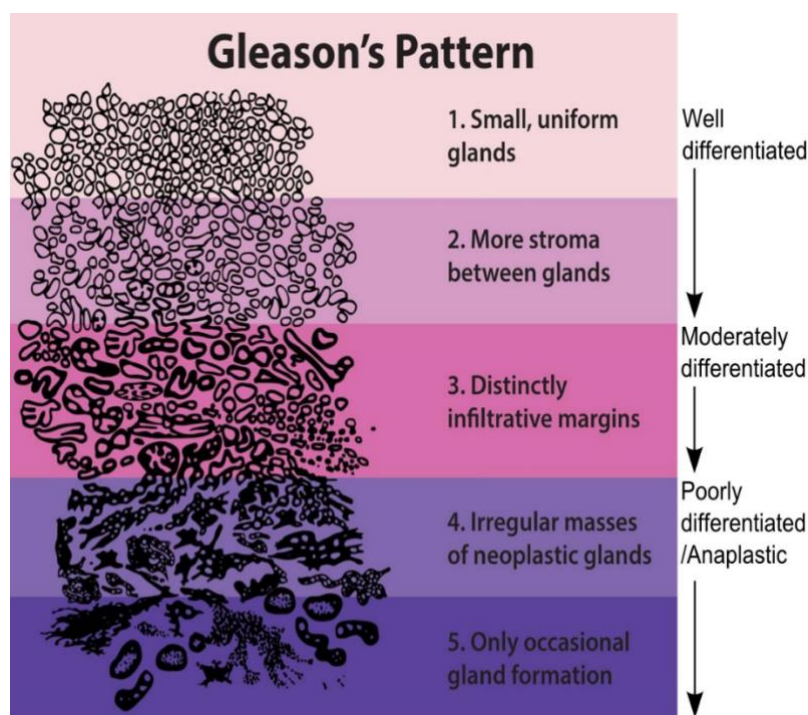


Abbildung 4: Schematische Zeichnung des Gleason-Grading-Systems ⁹⁰

Dieser prognostische Parameter liefert wichtige Informationen über die Aggressivität des Tumors und basiert auf der histologischen Bewertung der Drüsenmorphologie. Die zytologischen Eigenschaften wie Kernform und -größe werden bei diesem System nicht berücksichtigt ⁵⁰.

Das Prostatakarzinom ist durch verschiedene Entartungsstufen der Drüsenformation gekennzeichnet (Abbildung 4). Diese Heterogenität führt dazu, dass zur histologischen Bewertung einer Biopsie das vorherrschende Wachstumsmuster mit dem am weitesten entarteten Gleason-Muster kombiniert wird. Dabei steht Muster 1 für das am besten

differenzierte und Muster 5 für das am schlechtesten differenzierte Zellmuster ^{91,92}. Da die Muster 1 und 2 selten in Karzinomen vorkommen und nicht berücksichtigt werden, weist ein Prostatakarzinom maximal drei Gleason-Grade auf (Grade 3, 4 und 5). Bis zu 50 % der Prostatakarzinome können multifokal auftreten und biologisch unterschiedlich mit verschiedenen Graden der Zellveränderungen sein, daher werden in Prostatektomiepräparaten die Gleason-Grade der zwei häufigsten Entdifferenzierungsmuster zusammengezählt, um den Gleason-Score zu bestimmen.

Der Gleason-Score steht in engem Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf sowie der Prognose des Prostatakarzinoms. Höhere Gleason-Scores sind mit aggressiveren Tumoren, einem höheren Risiko für Metastasierung und einer schlechteren Überlebenschance verbunden ^{50,93–96}.

Auf dem Konsensus-Treffen der *International Society of Urological Pathology* (ISUP) im Jahr 2014 wurde beschlossen, die Einteilung des Prostatakarzinoms basierend auf klinischen Studien und dem Gleason-Systems in fünf Prognosegruppen, die sogenannten Gleason-Grad-Gruppen, zu vereinfachen ⁵⁰ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Gleason-Grad-Gruppen gemäß der International Society of Urological Pathology (ISUP)⁵⁰

Gleason Grade Gruppe	Gleason-Score	Enddifferenzierungsmuster
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 oder 10	4+5, 5+4, 5+5

2.4.3. Staging

Das Staging des Prostatakarzinoms erfolgt üblicherweise mit dem Tumor-Node-Metastasis (TNM)-System der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) und der *World Health Organization* (WHO) ⁹⁷. Die einzelnen Aspekte umfassen die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), den Befall der Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) ^{98,99}. Das entsprechende Staging der Prostatatumoren ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Bewertung der Prostatatumoren gemäß des Tumor-Node-Metastasis-Systems ¹⁰⁰

Tumorausdehnung (T)	
Tx	Primärtumor lässt sich nicht beurteilen
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger Tumor, weder palpierbar noch in bildgebenden Verfahren darstellbar
T1a	Histologischer Zufallsbefund („Incidental carcinoma“), ≤ 5% des Gewebes betroffen
T1b	Histologischer Zufallsbefund, in > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie nachgewiesen
T2	Tumor palpierbar und auf die Prostata begrenzt
T2a	Unilateral Befall von bis zu 50%
T2b	Unilateral Befall von > 50%
T2c	Bilateral Befall
T3	Ausdehnung über die Prostata pseudokapsel hinaus
T3a	Extraprostatasche Ausbreitung (uni- oder bilateral)
T3b	Infiltration der Glandula vesiculosa
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen als die G. vesiculosa, z.B. Rektum, Sphincter externus, Rektum und/oder Beckenboden
Lymphknoten (N)	
Nx	Eine Beurteilung der regionären Lymphknoten ist nicht möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
Metastasen (M)	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Nachweisbare Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Metastasen in anderen Organen

Anhand der TNM-Klassifikation werden Tumoren in verschiedene UICC-Stadien klassifiziert, die den Schweregrad des Prostatakarzinoms widerspiegeln. Diese Stadien helfen dabei, den Fortschritt der Erkrankung besser einzuschätzen und die Therapie individuell zu planen.

Tabelle 3: UICC-Stadien ¹⁰¹

Stadium	Tumorausdehnung	Lymphknoten	Metastasen
I	T1-2a	N0	M0
II	T2b-c	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	T1-4	N1	M0
	T1-4	N0-1	M1

cTNM beschreibt das klinische Stadium des Prostatakarzinoms und wird anhand der DRU, des PSA-Wertes und bildgebender Verfahren ermittelt. Im Gegensatz dazu kennzeichnet pTNM das pathologische Stadium, das durch die histologische Untersuchung des Prostatektomiepräparates festgelegt wird.

2.4.4. Risikoprädiktionsmodelle

Zur individuellen Risikoabschätzung eines Prostatakarzinoms wurden verschiedene Modelle entwickelt, die klinische, laborchemische und demografische Faktoren sowie die histopathologischen Ergebnisse früherer Biopsien einbeziehen ¹⁰². Eines der bekanntesten Modelle ist die D'Amico-Klassifikation, die den Gleason-Score aus der systematischen Biopsie, das T-Stadium und den PSA-Wert, berücksichtigt ^{103,104}. Dieses Stratifizierungsmodell ordnet Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (T1-2) in drei Gruppen ein, die jeweils ein ähnliches Risiko für ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie aufweisen (Tabelle 4). Das relative Risiko für die prostatakrebspezifische Mortalität steigt signifikant von 1,0 bei einem Low-Risk-Prostatakarzinom auf über 14,2 bei einem High-Risk-Prostatakarzinom an ¹⁰³.

Tabelle 4: D'Amico-Risikostratifizierung bei einem lokalisierten Prostatakarzinom ¹⁰³

Risiko	Gesamt PSA	Gleason-Score	cT
gering	PSA ≤ 10 ng/ml	und Gleason-Score < 7	und cT1-2a
mittel	PSA > 10-20 ng/ml	oder Gleason-Score = 7	oder cT2b

hoch	PSA > 20 ng/ml	oder Gleason-Score > 7	oder cT2c
-------------	----------------	------------------------	-----------

PSA: prostataspezifisches Antigen; cT: klinische Tumorausbreitung

Um die Entscheidungsfindung vor einer Biopsie zu erleichtern, wurden der *Prostatic Health Index* (PHI) und der *Four-Kallikrein-Panel-Test* (4K-Test) entwickelt, die modifizierte PSA-Parameter berücksichtigen und zur Risikostratifizierung dienen ^{105,106}. Zudem wurde der *Prostate Cancer Antigen 3* (PCA3)-Test etabliert, ein mRNA-Molekül, das spezifisch von Prostatakrebszellen exprimiert und unter anderem nach einer Prostatamassage bei der DRU im Urin ausgeschieden wird ¹⁰⁷. Der PCA3-Test unterstützt die klinische Entscheidungsfindung, hilft bei der Verlaufskontrolle von Low-Grade-Tumoren und in der aktiven Überwachung ¹⁰⁷. Ihm wird eine gute Prognosefähigkeit bei aggressiveren Karzinomen zugeschrieben ¹⁰⁸.

2.5. Magnetresonanztomografie der Prostata

Das Ziel der Prostatakarzinom-Diagnostik ist die präzise Lokalisierung klinisch signifikanter Tumore. Die MRT stellt ein hochpräzises Bildgebungsverfahren dar, das eine gezielte Biopsie ermöglicht. Zudem bietet es detaillierte Informationen über die Größe der suspekten Areale, das Vorhandensein mehrerer Herde (Multifokalität) und das mögliche Überschreiten der Organgrenzen durch den Tumor.

Neue Ansätze zur Risikostratifizierung umfassen auch die Befunde aus der mpMRT ¹⁰⁹. So zeigt das von Mehrarivand und Mitarbeitern entwickelte Prädiktionsmodell eine klare Überlegenheit bei der Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für klinisch signifikante Prostatakarzinome im Vergleich zu einem Modell ohne bildgebende Verfahren ¹¹⁰. Durch die Integration von Patientenalter, Ethnie, Prostatavolumen, PSA-Dichte und der PI-RADS-¹¹¹ Kategorie aus der mpMRT konnte das Modell das Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom besser vorhersagen ¹¹⁰. Gleichzeitig konnten 18 % der Biopsien vermieden werden, ohne die Diagnose eines Karzinoms zu verpassen ¹¹⁰.

Die Integration von mpMRT-Ergebnissen in klinische Risikomodelle kann die Primärdiagnostik erheblich verbessern. Ein 2021 vorgestellter Algorithmus zielt auf ein organisiertes, modernes und risikoadaptiertes Modell zur Früherkennung von Prostatakarzinomen ab, das Männer mit einem erhöhten Risiko für klinisch signifikante Prostatakarzinome identifizieren soll. Neben der mpMRT-Diagnostik, die bei einem bestimmten PSA-Wert durchgeführt wird, spielt auch der klinische Risikokalkulator der Europäischen Randomisierten Studie zum Screening auf Prostatakrebs (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*; ERSPC-Risikokalkulator) eine entscheidende Rolle ^{112,113}. Die Bedeutung der mpMRT in der Früherkennung von Prostatakarzinomen wird zudem in laufenden Studien wie ProScreen und PROBASE untersucht ^{114,115}.

2.5.1. Multiparametrische MRT der Prostata

Bei der MRT-Bildgebung der Prostata gilt die mpMRT als Methode der Wahl. Diese umfasst eine hochauflösende T2-gewichtete Sequenz zur anatomischen Darstellung, ergänzt durch die funktionelle diffusionsgewichtete Sequenz und die dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenz, um biologische und vaskuläre Aktivitäten zu beurteilen ¹¹⁶.

Die diagnostische Überlegenheit der mpMRT gegenüber der TRUS-Biopsie wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. In der prospektiven multizentrischen PROMIS-Studie (*PROstate MR Imaging Study*) wurde die diagnostische Genauigkeit der mpMRT mit der TRUS-Biopsie bei der Erkennung klinisch signifikanter Karzinome verglichen: mit einer Sensitivität von 93 % der mpMRT gegenüber 48 % der TRUS-Biopsie, einer Spezifität von 41 % (TRUS-Biopsie 96 %) und einem negativen Vorhersagewert von 89 % demonstrierte die mpMRT einen erheblichen Mehrwert, da bei 27 % der Patienten eine Biopsie vermieden werden könnte, wenn die mpMRT ein negatives Ergebnis lieferte ⁷⁴.

In der prospektiven PRECISION-Studie (*Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Imaging Guidance or Not?*) konnten im Vergleich zur TRUS-Biopsie mittels mpMRT und einer anschließenden gezielten Biopsie (PI-RADS ≥ 3) mehr klinisch signifikante Karzinome identifiziert werden (38 % vs. 26 %), während gleichzeitig die Identifikation insignifikanter Karzinome reduziert wurde (9 % vs. 22 %) ⁷⁵. Auch hier konnte bei 28 % der Patienten eine Prostatabiopsie vermieden werden, wenn die mpMRT ein negatives Ergebnis zeigte ⁷⁵.

Eine Metaanalyse mit insgesamt 2486 Patienten, die mittels mpMRT untersucht worden waren, zeigte eine gepoolte Sensitivität von 94 % (95 % KI: 0,83; 0,98) und eine Spezifität von 54 % (95% KI: 0,42; 0,65). Dabei blieben 0 bis 30,8 % der klinisch signifikanten Prostatakarzinome unentdeckt. Der negative Vorhersagewert lag bei 90 % ¹¹⁷.

Durch die verbesserte MRT-Diagnostik gewann auch die aktive Überwachung (AS) mehr an Bedeutung und wird verstärkt als wichtige Therapieoption bei Niedrigrisikopatienten eingesetzt ^{68,75,118,119}. In der Früherkennung zeigte die GÖTEBORG-2-Studie, dass ein MRT-basiertes Screening sowohl die Anzahl der durchgeführten Biopsien als auch die Diagnose klinisch insignifikanter Karzinome im Vergleich zur TRUS-Biopsie um bis zu 50 % reduzieren kann ¹²⁰. In der Gruppe mit MRT-gesteuerter Prostatabiopsie lag der Anteil klinisch nicht relevanter Befunde bei 0,6 % im Vergleich zu 1,2 % in der Referenzgruppe, die eine übliche Stanzbiopsie erhielt.

Die mpMRT spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Vorhersage einer EPE des Prostatakarzinoms ¹²¹. Studien belegen, dass die präoperative mpMRT die Wahl der therapeutischen Strategie vor einer geplanten radikalen Prostatektomie in 27-47 % der Fälle

beeinflusst ^{122–124}. Zudem konnte durch die Berücksichtigung der MRT-Ergebnisse vor der Operation die Anzahl der positiven Schnittränder in bis zu 50 % der Fälle reduziert werden ¹²⁵. In der mpMRT-Bildgebung der Prostata kommt hauptsächlich die T2-gewichtete Sequenz zum Einsatz, bei der ein Verlust der normalerweise hohen Signalintensität ein Schlüsselindikator für das Vorliegen eines Karzinoms ist. Die wichtigsten morphologischen Hinweise auf ein Prostatakarzinom sind die Obliteration des rektroprostatishen Winkels, Asymmetrie der neurovaskulären Bündel, die Länge des Tumorkontakts sowie ein offensichtlicher Kapseldurchbruch oder eine Invasion der Glandulae vesiculosae. Dennoch stößt die mpMRT bei der Vorhersage einer EPE an ihre Grenzen. Schwierigkeiten in der bildmorphologischen MR-Diagnostik resultieren vor allem aus der Komplexität der Kapselanatomie der Prostata, was die bildgebende Diagnose weiter erschwert ^{6,8,126}.

Für die Bewertung der EPE eines Prostatakarzinoms werden üblicherweise die Kriterien der PI-RADS-Klassifikation herangezogen. Neben PI-RADS existieren jedoch auch andere Klassifikationsmodelle und Bewertungssysteme, die zur Unterstützung der Diagnose, Staging und Behandlungsplanung des Prostatakarzinoms entwickelt wurden.

2.5.2. Bildsequenzen

2.5.2.1. T2-gewichtete Sequenz

Die T2-gewichtete Sequenz (T2w) liefert detaillierte Informationen über die Anatomie der Prostata und angrenzende anatomischen Strukturen einschließlich der G. vesiculosa, der Harnblase und des Rektums. Aufgrund ihrer hohen Auflösung und des exzellenten Weichteilkontrasts ermöglicht sie eine präzise Differenzierung der Prostatazonen. Außerdem ist sie entscheidend für die Erkennung und Lokalisierung von Karzinomen sowie zur Identifizierung einer extraprostatishen Ausbreitung ¹²⁷.

Die PZ zeigt sich aufgrund ihres hohen Drüsenanteils üblicherweise homogen signalhyperintens bis intermediär, während die TZ aufgrund der häufigen Knotenbildung bei BPH ein heterogenes Signalbild aufweist, was die Bewertung erschweren kann ^{128–130}.

Karzinome erscheinen oft als unscharf begrenzte, hypointense Areale, was sie vom gesunden Prostatagewebe unterscheidet ^{131–133}. Die Interpretation der Bilder ist jedoch herausfordernd, da nicht alle Karzinome ein hypointenses Muster zeigen. Darüber hinaus können gutartige Veränderungen wie Prostatitis, Fibrose, Atrophie, BPH, Verkalkungen und Blutprodukte auf T2w-Bildern ebenfalls Bereiche mit niedriger Signalintensität aufweisen, was zu falsch positiven Befunden führen kann ^{134–136}.

2.5.2.2. Diffusionsgewichtete Sequenz

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) analysiert und bewertet die Molekularbewegung des freien Wassers in den Zellzwischenräumen. Tumorgewebe enthält dicht gepackte Zellen,

die die Brown'sche Molekularbewegung des interstitiellen Wassers im Vergleich zu normalem Prostatagewebe einschränken ¹³⁷. In der Prostata-Bildgebung wird die DWI mit mindestens zwei unterschiedlichen Abschwächungen durch die Diffusion (b-Werten) berechnet. Dieser quantifiziert, wie stark das Signal durch die Diffusion des Wassers abgeschwächt wird. Die Schlüsselparameter in der DWI sind Aufnahmen mit hohem b-Wert und die Karte des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC-Karte), welche auf Grundlage der diffusionsgewichteten Bilder berechnet wird und die Nettoverschiebung von Molekülen darstellt ¹³⁸. Der Zustand einer Diffusionsrestriktion liegt vor, wenn eine Läsion auf den Aufnahmen mit hohem b-Wert eine hohe Signalintensität aufweist und gleichzeitig auf der ADC-Karte als dunkle Bereiche erscheint. Diffusionsrestringierte Areale führen zu einer Reduktion des gemessenen ADC-Wertes ^{139,140}. Die TZ der Prostata, die häufig aus heterogen glandulären und stromalen Anteilen besteht, kann ebenfalls eine eingeschränkte Diffusion aufweisen, was die Unterscheidung von einem Tumor erschwert.

2.5.2.3. Dynamische-kontrastverstärkte Sequenz

Karzinomzellen stimulieren die Angiogenese, was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Gefäßdichte führt. Dieses Phänomen wird in der dynamischen kontrastverstärkten Bildgebung (DCE) genutzt ¹⁴¹. Dabei wird eine Serie von schnellen T1-gewichteten Bildern (T1w) vor, während und nach der intravenösen Gabe eines Gadolinium basierten Kontrastmittels akquiriert. Dadurch kommt es zu einer frühzeitigen Kontrastmittelanreicherung in den betroffenen Bereichen, gefolgt von einem raschen Abtransport. So können auch Läsionen visualisiert werden, deren Größe unterhalb des Auflösungsvermögens der MRT liegt. In der PZ zeigen Karzinome dieses charakteristische Kontrastmittelverhalten. In der TZ ist die Unterscheidung zwischen tumorösem und entzündlichem Gewebe schwieriger ¹⁴².

2.5.3. Interpretation mit dem Prostate Imaging-Reporting and Data System

Das Ziel der MRT-Bildgebung der Prostata ist die Detektion von Tumorherden und ihre Klassifizierung anhand von Verdachtscores. In Anlehnung an das bereits etablierte Befundsystem der Mammografie (*Breast Imaging-Reporting and Data System*, BI-RADS) wurde das strukturierte Befundungsschema für die Prostata-Bildgebung als PI-RADS (*Prostate Imaging-Reporting and Data System*) eingeführt ¹⁴³. Bei der Interpretation der Befunde wird für jede verdächtige Läsion, basierend auf ihrem Erscheinungsbild in den verschiedenen Bildsequenzen (T2w, DWI, DCE), ein Punktwert von 1 bis 5 vergeben (Tabelle 5). Diese Einzelbewertungen ergeben einen Summenscore von 3 bis 15 Punkten. Dieser wird dann nach einem festgelegten Schema in einen Gesamtscore umgewandelt, der die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms widerspiegeln soll ¹⁴⁴.

Tabelle 5: PI-RADS Bewertungskategorien ¹⁴⁴

PI-RADS Score	Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten Prostatakrebses
1	sehr unwahrscheinlich
2	unwahrscheinlich
3	unklar
4	wahrscheinlich
5	sehr wahrscheinlich

Nach mehreren Anpassungen des PI-RADS, die die hohe Variabilität zwischen den Befunden und die Probleme bei der Lokalisation von Läsionen in der TZ beheben sollten ¹⁴⁵, liegt das Bewertungssystem nun in der Version v2.1 vor ⁸⁹. Die Faktoren, die bei der Bewertung einfließen, sind in Abbildung 5 zusammengefasst.

Als klinisch signifikantes Prostatakarzinom gilt ein Tumor mit einem Gleason-Score ≥ 7 , anhand dessen die Leistungsfähigkeit der PI-RADS Klassifikation bewertet werden muss ^{3,146}.

Peripheral Zone PI-RADS v 2.1 Transition Zone		
ADC / DWI		T2W
1 Normal	PI-RADS 1	Normal appearing TZ (rare) or round, completely encapsulated nodule 1
2 ADC: Linear/wedge shaped hypointense and/or DWI: linear/wedge shaped hyperintense	PI-RADS 2	Mostly encapsulated nodule or Homogeneous circumscribed nodule without capsule or Homogeneous mildly hypointense area between nodules. DWI ≤ 3 2
3 ADC: Focal hypointense and/or DWI: focal hyperintense May be markedly hypointense on ADC or markedly hyperintense on high b-value DWI, but not both. DCE -	PI-RADS 3	Same as above but DWI ≥ 4 2 Heterogeneous signal intensity with obscured margins. Includes others that do not qualify as 2, 4, or 5. DWI ≤ 4 3
3 Same as above but DCE +		Same as above but DWI = 5 3
4 ADC: Focal markedly hypointense DWI: markedly hyperintense Diameter $< 1.5\text{cm}$	PI-RADS 4	Lenticular or non-circumscribed, homogeneous, moderately hypointense, $< 1.5\text{cm}$. any DWI 4
5 Same as 4, but $\geq 1.5\text{cm}$ or extraprostatic extension	PI-RADS 5	Same as 4, but $\geq 1.5\text{cm}$ or extraprostatic extension. any DWI 5

Abbildung 5: Bewertung der mpMRT-Bilder für die Festsetzung des PI-RADS-Scores¹⁴⁷

T2W: T2-gewichtete Sequenz; DWI: diffusionsgewichtete Bildgebung; DCE: dynamisch kontrastverstärkte Bildgebung; ADC: scheinbarer Diffusionskoeffizient

2.6. Gezielte Prostatabiopsie

Studien haben die Überlegenheit der gezielten Biopsie gegenüber der konventionellen TRUS-Biopsie bei der Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome gezeigt ^{75,148}. Durch die Informationen aus der mpMRT und den Einsatz einer fusionsgestützten gezielten Biopsie konnte die Detektionsrate des klinisch relevanten Prostatakarzinoms von etwa 50 % bei der systematischen 12-fachen Biopsie auf über 90 % bei der gezielten Biopsie gesteigert werden ^{149–152}. Gleichzeitig führte diese Methode zu einer reduzierten Diagnose klinisch insignifikanter Karzinome.

Derzeit stehen drei Methoden zur gezielten Prostatabiopsie zur Verfügung: die kognitive Fusionsbiopsie, die direkte MRT-gesteuerte (in-bore) Biopsie und die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ¹⁵³. Es gibt bislang noch keinen allgemeinen Konsens darüber, welche Methode für eine Prostatabiopsie überlegen ist ^{154,155}.

Bei der kognitiven Fusionsbiopsie integriert der Untersucher gedanklich die Informationen aus dem MRT über die verdächtige Region und führt anschließend die ultraschallgesteuerte Biopsie durch ¹⁵⁶. Diese Methode erfordert keine komplexe Ausrüstung, ist kostengünstig und zeitsparend. Allerdings hängt ihr Erfolg stark davon ab, welche Kenntnisse, Erfahrungen und Geschick der Untersuchende in den Bereichen Sonografie und MRT-Bildgebung mitbringt ^{68,157}.

Die in-bore-Biopsie zeichnet sich durch eine Probeentnahme direkt im MRT aus, bei der die Lage der Biopsienadel kontinuierlich kontrolliert wird. Diese Methode ist personalintensiv, zeitaufwändig und vergleichsweise teuer. Zudem ist sie schmerzhafter als die MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ^{158 68 157}.

Bei der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie werden vor der Biopsie im MRT erstellte Bilder mit TRUS-Bildern mithilfe eines Software-Assistenten kombiniert. Dadurch kann die Position der Biopsienadel im dreidimensionalen Raum präzise verfolgt und dokumentiert werden ^{159,160}. Diese Methode ermöglicht eine genauere Zielführung und Lokalisierung als die kognitive Biopsie, erfordert jedoch spezielle Softwarekenntnisse und bleibt anfällig für systematische Fehler.

Neben dem transrektalen Zugang bietet sich auch die Möglichkeit, eine Prostatabiopsie transperineal durchzuführen. Der transperinealen Biopsie wird ein niedrigeres Risiko für Infektionen und Blutungen zugeschrieben ¹⁶¹. Ihr Nachteil ist jedoch, dass sie in der Regel unter Vollnarkose durchgeführt wird, was zu einer längeren Dauer der Intervention führt ¹⁶².

Daher hat sich die transrektale Biopsie aufgrund ihrer Praktikabilität im klinischen Alltag durchgesetzt ^{155,157,163}.

Die Ergebnisse der MRI-FIRST-Studie bestätigen die Resultate der PRECISION-Studie ^{75,164}: bei der MRT-gerichteten Biopsie wurden signifikant weniger Niedrigrisikokarzinome entdeckt als bei der TRUS-Biopsie. Darüber hinaus kam die MRI-FIRST-Studie zu dem Ergebnis, dass neben der gezielten Biopsie auch die Durchführung der standardmäßigen TRUS-Biopsie sinnvoll ist, um die Entdeckung klinisch relevanter Karzinome weiter zu erhöhen ¹⁶⁴. Auch eine Untersuchung von Ploussard und Mitarbeitern ergab, dass bis zu 27 % der klinisch relevanten Prostatakarzinome unentdeckt bleiben könnten, wenn auf die systematische Biopsie verzichtet wird ¹⁶⁵. Auf Basis dieser Erkenntnisse empfehlen die aktuellen Leitlinien weiterhin die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie bei Patienten, die zuvor noch keine Biopsie erhalten haben ³.

2.7. Therapie des Prostatakarzinoms

Die Auswahl der geeigneten Therapie für das Prostatakarzinom ist ein komplexer Prozess, der maßgeblich von der Ausdehnung des Karzinoms abhängt. Ebenso kritisch sind das Alter des Patienten, das Vorliegen von Komorbiditäten sowie die individuellen Präferenzen des Patienten zu bewerten ¹⁶⁶.

Bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom beschränkt sich die Tumordinfiltration ausschließlich auf die Prostata, ohne die Pseudokapsel zu durchbrechen. In solchen Fällen steht therapeutisch primär der kurative Ansatz im Fokus ⁹⁵.

2.7.1. Aktive Überwachung

Bei Diagnose eines gering ausgeprägten Prostatakarzinoms (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , Tumorstadium cT1 und cT2a, ≤ 50 % Tumor pro Stanze, ≤ 2 Tumor-positive Stenzen) wird in den aktuellen Leitlinien die AS empfohlen. Dieser Ansatz umfasst eine sorgfältige Überwachung mittels regelmäßiger DRU, PSA-Wert-Kontrollen sowie wiederholten Biopsien in festgelegten Intervallen, um das Fortschreiten der Erkrankung zeitnah erkennen zu können ³. Solche Patienten profitieren nicht-signifikant von einer unmittelbaren, definitiven Therapie. Stattdessen besteht bei einer sofortigen aggressiven Behandlung das Risiko der Übertherapie, was unnötige Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen zur Folge haben kann ^{93,96}.

2.7.2. Prostatektomie

Zu den kurativen Behandlungsoptionen zählt primär die radikale Prostatektomie, wobei neben der Prostata-drüse die angrenzenden G. vesiculosa sowie die nahegelegenen Abschnitte beider Samenleiter entfernt werden. Für diesen Eingriff stehen zwei unterschiedliche chirurgische Techniken zur Verfügung: die offene Prostatektomie und die minimalinvasive

laparoskopische Prostatektomie. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die eine vollständige Entfernung des Tumors ohne nachweisbare Tumorreste (R0-Resektion) erfahren haben, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 94 % und 98 %^{80,167}.

Neben den allgemeinen postoperativen Risiken wie Blutungen, Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen treten spezifische, mit der Therapie direkt verbundene Komplikationen auf. Die erektile Dysfunktion ist dabei mit einer Prävalenz von 41,9 % die vorherrschende Komplikation, gefolgt von Harninkontinenz, die bei 8,7 % der Patienten beobachtet wird¹⁶⁸. Die Wahrscheinlichkeit einer erektilen Dysfunktion erhöht sich signifikant, sofern keine nervenerhaltende Operationsmethode angewandt werden kann⁴⁷. Entsprechend den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie ist von einer nervenerhaltenden Operation abzugehen, falls ein hohes Risiko für eine Ausbreitung des Tumors außerhalb der Prostata vorliegt. Dies betrifft Fälle mit einem Tumorstadium von $\geq$ cT2c, einem Gleason-Score > 7 , oder wenn mehr als eine Biopsie auf der ipsilateralen Seite einen Gleason-Score von ≥ 7 aufweist⁹⁵.

Im Bereich der laparoskopischen Prostatektomie stehen zwei Hauptverfahren zur Verfügung: die endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie und die Roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie. Letztere Operation wird von außerhalb des Körpers mittels ferngesteuerter, Roboter-geführter Instrumente durchgeführt. Im Vergleich zur traditionellen Laparoskopie bietet diese Technik überlegene Sichtverhältnisse und eine größere Beweglichkeit der Instrumente. Laut den Ergebnissen eines systematischen Reviews zeichnet sich die roboterassistierte Prostatektomie im Vergleich zur konventionellen laparoskopischen Methode durch eine signifikant niedrigere perioperative Morbidität und ein reduziertes Risiko für positive Schnittränder aus¹⁶⁹. Ergänzend dazu unterstreicht eine weitere Studie die Überlegenheit der roboterassistierten Technik bezüglich des postoperativen Outcomes, insbesondere hinsichtlich höherer Raten an Potenserhalt und Kontinenz¹⁷⁰. Zu den Nachteilen der roboterassistierten Operationstechnik gehören die erheblich höheren Anschaffungs- und Unterhaltungskosten des Robotersystems, eine tendenziell längere Operationsdauer und die Notwendigkeit einer umfassenden Expertise seitens des/der Operierenden.

2.7.3. Strahlentherapie

Im Rahmen eines kurativen Behandlungsansatzes kommen neben den chirurgischen Maßnahmen Strahlentherapien zum Einsatz. Dazu zählen die externe Strahlenbehandlung (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) und die Brachytherapie, bei der Nuklidstrahler direkt in die Prostata eingebracht werden (Iod-Seed-Implantation), gegebenenfalls ergänzt durch eine perkutane Strahlentherapie³.

2.7.4. Fokale Therapieansätze

In den letzten Jahren hat sich eine Diskussion um neue fokale Therapieansätze entwickelt, um die Behandlungslücke zwischen AS und Prostatektomie zu verkleinern. Diese Ansätze variieren von der direkten Ablation des Tumors bis zur gezielten Resektion des von Tumoren betroffenen Prostatalappens. Ein bereits etabliertes Verfahren in diesem Bereich ist der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ^{87,171}. Trotz der Fortschritte, die mit diesen Therapien erzielt werden, bleiben jedoch Unsicherheiten bezüglich der Zuverlässigkeit der Primärdiagnostik und der Effektivität der Nachsorge bestehen.

2.7.5. Therapie des metastasierenden Karzinoms

Das metastasierte Prostatakarzinom wird weiter in lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Stadien unterteilt. Lokal fortgeschrittene Karzinome, charakterisiert durch Tumorzellen, die über die Prostatagrenzen hinauswachsen oder in die regionalen Lymphknoten metastasieren, erfordern eine umfassende Behandlung. Diese beinhaltet die Resektion der Prostata und betroffener Lymphknoten sowie möglicherweise eine Bestrahlung, ergänzt durch adjuvante Hormon- oder Strahlentherapie ³. Bei Fernmetastasen liegt der Fokus primär auf palliativen Maßnahmen durch Chemo- und Hormontherapie, um Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern ³.

Für Patienten, deren Lebenserwartung unter zehn Jahren liegt, empfiehlt sich oft ein zurückhaltendes, symptomfokussiertes Vorgehen, bekannt als *Watchful Waiting*. Dieser Ansatz vermeidet unnötige medizinische Eingriffe und konzentriert sich darauf, die Lebensqualität durch gezielte Maßnahmen zur Symptomkontrolle zu erhöhen ³.

2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms hat in der letzten Dekade signifikante Fortschritte erfahren, insbesondere durch die Einführung und kontinuierliche Weiterentwicklung der mpMRT. Parallel dazu hat die Verfeinerung der PI-RADS-Klassifikation dazu beigetragen, die Befunddokumentation zu standardisieren und die diagnostische Präzision zu steigern. Trotz der zunehmenden Nutzung und der fortschreitenden Standardisierung in der Befundung stellen die Analyse der mpMRT-Aufnahmen und die klinische Nachverfolgung nach wie vor erhebliche Herausforderungen im klinischen Alltag dar.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Zuverlässigkeit und Konsistenz der PI-RADS-Klassifikation an der Universitätsmedizin Mainz zu untersuchen. Hierzu werden die PI-RADS-Kategorien retrospektiv mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen. Außerdem sollen die Detektionsraten klinisch signifikanter Prostatakarzinome über die Bestimmung der Effektivität der verschiedenen PI-RADS-Kategorien bestimmt werden. Um die mpMRT hinsichtlich einer EPE zu beurteilen, werden die MRT-Bilder mit den postoperativen histopathologischen

Befunden abgeglichen. Darüber hinaus sollen diagnostische Unsicherheiten, insbesondere in den Grenzbereichen der PI-RADS-Klassifikation, identifiziert und Verbesserungspotenziale aufgezeigt werden.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

1. Der PI-RADS-Score zeigt eine signifikante positive Korrelation mit dem Gleason-Score der Stanzbiopsie.
2. Ein PI-RADS-Score von 4 oder 5 ist ein starker Prädiktor für das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in der histopathologischen Analyse.
3. Klinische Parameter wie die PSA-Dichte, kombiniert mit dem PI-RADS-Score, erhöhen deutlich die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms.
4. Der Vergleich der mpMRT-Befunde mit den Ergebnissen von Prostatektomiepräparaten zeigt eine Übereinstimmung in der Beurteilung der EPE, was die Rolle der mpMRT in der präoperativen Planung untermauert.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Im Rahmen dieser monozentrischen Studie erfolgte eine retrospektive Datenerhebung und Datenanalyse von Patienten der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von April 2019 bis Dezember 2020.

3.2. Patientenkollektiv (Ein- und Ausschlusskriterien)

Einschlusskriterien für die Rekrutierung des Patientenkollektivs umfassten:

- **Multiparametrische MRT-Untersuchung (mpMRT):** Alle Patienten mussten eine mpMRT der Prostata in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchlaufen haben, die gemäß PI-RADS Version 2.1 beurteilt wurde.
- **PI-RADS Bewertung:** In die Studie wurden Patienten mit suspekten Läsionen (PI-RADS Score ≥ 3) als auch Patienten ohne erkennbare Indexläsion (PI-RADS-Score ≤ 2) eingeschlossen. Bei Patienten ohne erkennbare Läsion lagen entweder bereits bekannte, niedrig maligne Prostatakarzinome vor oder der klinische und/oder laborchemische Verdacht auf ein Prostatakarzinom bestand weiterhin.
- **Histopathologische Befundsicherung:** Innerhalb von sechs Wochen nach der mpMRT musste eine histopathologische Untersuchung mittels Stanzbiopsie (systematische 12-fache +/- gezielte Fusionsbiopsie) erfolgen. Die Biopsieentnahmen wurden durch die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und die histologische Befundbeurteilung durch das Institut für Allgemeine Pathologie vorgenommen.
- **Prostatektomie:** Bei Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach der Biopsie einer Prostatektomie unterzogen wurden, wurden zusätzlich die histopathologischen Ergebnisse des Prostatektomiepräparates eingeschlossen.

Folgende Umstände führten zum Ausschluss von Patienten aus der Studie:

- **Vorherige Behandlungen:** Patienten, die bereits vor der MRT-Untersuchung eine lokale, systemische oder operative Therapie erhalten hatten, wurden ausgeschlossen.
- **Nicht-standardisierte Stanzbiopsien:** Patienten, bei denen eine Stanzbiopsie mit weniger als 12 Stanzen durchgeführt wurde, wurden ebenfalls ausgeschlossen.
- **Mehrfachuntersuchungen:** Im Falle von Mehrfachuntersuchungen im Untersuchungszeitraum wurden nur die Ergebnisse der ersten MRT-Bildgebung und Biopsie berücksichtigt.

3.3. Dokumentation

Die MRT-Befunde wurden im Radiologie-Informationssystem (RIS) RadCentre (iSolution, Mannheim, Deutschland) gespeichert. Für die Bildgebung wurde das SECTRA IDS 7 (Sectra AB, Linköping, Schweden) als *Picture Archiving and Communication System* (PACS) verwendet. Histologiebefunde wurden aus dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsmedizin Mainz abgefragt (Medico KIS, CGM Clinical Europe, Koblenz, Deutschland).

Vor der eigentlichen Datenauswertung wurde eine vollständige Anonymisierung der Patientendatensätze durchgeführt. Die relevanten Daten wurden anschließend in einer Microsoft Excel Tabelle (Version 2019; Microsoft, Redmond, WA, USA) erfasst. Die Speicherung der anonymisierten Daten erfolgte auf einem passwortgeschützten Computer, um den Datenschutz und die Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen zu gewährleisten.

Zu den erfassten demographischen Daten gehörten Alter und Biopsiestatus. Klinische Parameter wie das Gesamt-PSA und PSA-Dichte wurden ebenfalls dokumentiert. Die aus der mpMRT bestimmten Daten umfassten neben dem Prostatavolumen die Lokalisation und Größe der Läsionen in Zentimetern sowie den dazugehörigen PI-RADS-Score. Bei Patienten mit mehreren suspekten Läsionen in der mpMRT ($\text{PI-RADS} \geq 3$) wurden nur die zwei höchst kategorisierten Läsionen erfasst.

Aus der Biopsie wurde die Dignität des untersuchten Gewebes ermittelt (Tumor oder Nicht-Tumor) und im Falle eines Karzinoms der Gleason-Score für die Indexläsion (Läsion 1) und Zweitläsion (Läsion 2) festgestellt. Wenn weitere Läsionen in der Stanzbiopsie entdeckt wurden, die nicht den PI-RADS-Läsionen aus der mpMRT zugeordnet werden konnten, wurden die Läsion zunächst als „übersehen“ mit dem höchsten Gleason-Score dokumentiert. Bei den prostatektomierten Patienten wurde das mögliche extraprostatistische Tumorwachstum aus dem mpMRT-Befund erfasst und der histologische Befund aus den Prostatektomiepräparaten dokumentiert.

3.4. mpMRT-Protokoll

Alle mpMRT-Untersuchungen wurden an einem 3Tesla-Magnetresonanztscanner (Skyra/Prisma/Vida/Avanto; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dabei kam eine Body-Coil-Spule mit 18 Kanälen zum Einsatz, die über das Becken gelegt wurde. Die MRT-Untersuchungen der Patienten erfolgten gemäß der aktuellen PI-RADS-Richtlinie (Version 2.1; siehe 7.3 im Anhang). Das Messfeld lag bei 18-24 cm und es wurden

zwischen 12 und 24 Schichten mit einer Schichtdicke von 3-4 mm aufgenommen. Die technischen Daten sind im Anhang aufgeführt (Kapitel 7.3).

3.5. PI-RADS Befundung

Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte durch 20 Radiologen, die alle mindestens über Facharztniveau verfügten. Diese Expertise sollte eine hohe Zuverlässigkeit und Präzision in der Beurteilung der MRT-Befunde gewährleisten.

Folgende Daten stammen aus dieser Befundung:

- Prostatavolumen (ml)
- Berechnung der PSA-Dichte (ng/ml/cm³)
- Lage der Läsionen (PZ oder TZ)
- PI-RADS-Kategorie (1-5)
- Läsionsgröße (cm)
- Befunder in anonymisierter Form

3.6. Histologische Untersuchungen

3.6.1. MRT/US-Fusionsbiopsie und systematische Biopsie

Bei allen Patienten wurde eine transrektale Prostatabiopsie durchgeführt. Dabei erfolgte zunächst eine konventionelle Sonographie, bei der die Konturen der Prostata grob beurteilt wurden. Anschließend wurde eine Bildfusion mit der MRT-Bildgebung durchgeführt, wobei hauptsächlich T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Sequenzen verwendet wurden. Nach Adjustierung der Ultraschallbilder mit den MRT-Bildern wurde der zuvor in der MRT markierte Bezirk gezielt unter sonographischer Sicht biopsiert. Je suspekter Läsion erfolgte die Entnahme von 2 Stanzen. Zusätzlich zur gezielten Fusionsbiopsie wurden unter sonographischer Kontrolle systematisch 12 weitere Prostatastanzen entnommen. Falls bei den Patienten keine Indexläsion vorlag, beschränkte sich das Vorgehen ausschließlich auf die Durchführung einer systematischen Biopsie.

Alle entnommenen Proben wurden entsprechend ihrer topographischen Herkunft gekennzeichnet und in der Pathologie der Universitätsmedizin Mainz histopathologisch untersucht. Dort wurden die Proben analysiert und nach dem modifizierten Gleason-Grading beurteilt ⁵⁰.

3.6.2. Radikale Prostatektomie

Die Prostatektomien wurden ausschließlich mittels laparoskopischer roboterassistierter Technik durchgeführt (Intuitive Surgical, Sunnyvale, USA). Bei der histologischen Untersuchung des Prostatektomiepräparats wurden neben dem Prostatagewebe auch die Grenzlamelle, die Samenleiter beziehungsweise die Glandulae vesiculosae und das periprostatische Fettgewebe sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch analysiert und ein

Gesamt-Gleason-Score vergeben. Zusätzlich wurden das T-Stadium sowie mögliche EPEs und/oder Infiltrationen in das neurovaskuläre Bündel (pn) erfasst. Des Weiteren wurden der Resektionsstatus (R) und der Lymphknotenstatus (N) bestimmt.

3.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit der Software R (Version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und Microsoft Excel 2019 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt. Die Patientendaten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben und, wo sinnvoll, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) dargestellt.

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Bei normalverteilten Daten wurden die Korrelationen mithilfe der Pearson-Korrelation berechnet; bei nicht normalverteilten Daten kam die Spearman-Korrelation zur Anwendung.

Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ definiert. Die Korrelationen zwischen den PI-RADS-Werten und den Gleason-Scores wurde mithilfe der Spearman-Korrelation quantifiziert. Dabei wurde ein Wert $\geq 0,7$ als starke Korrelation definiert, ein Wert $\geq 0,3$ und $< 0,7$ als moderat und ein Wert unter $0,3$ als schwach. Für die Analyse der erklärten Varianz wurde der Determinationskoeffizient R^2 berechnet. Für die Prüfung statistischer Zusammenhänge kamen der Chi-Quadrat-Test, der McNemar-Test und der Fisher-Exakt-Test zum Einsatz.

Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert wurden mithilfe von Vierfeldertafeln berechnet. Die Tumordetektionsrate wurde als Prozentsatz der detektierten klinisch signifikanten Tumoren im Verhältnis zur Gesamtzahl der untersuchten Läsionen bestimmt.

4. Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 500 Patienten die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie. Von diesen wurden 106 Patienten aufgrund der festgelegten Ausschlusskriterien aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Somit wurden die Daten von 394 Patienten im Rahmen der hier vorgelegten Studie ausgewertet.

4.1. Beschreibung der Patientenkohorte

4.1.1. Altersverteilung

Das Alter der 394 Patienten, deren Daten in die Studie aufgenommen wurden, lag zwischen 48 und 85 Jahren. Das mediane Alter betrug 67 (Interquartilenabstand 61-73 Jahre), das Durchschnittsalter $66,8 \pm 7,9$ Jahre. Die Altersverteilung in Fünffjahreskohorten ist in Abbildung 6 dargestellt.

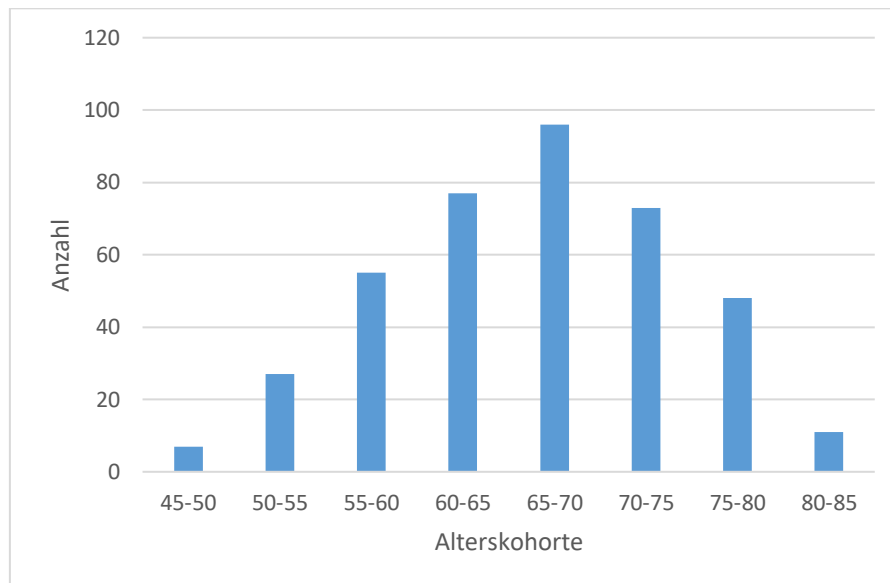


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten

Abszisse: Alter in Jahren; Ordinate: absolute Häufigkeit; n=394

4.1.2. Biopsiestatus

Der Großteil der Patienten (n=332; 84,2 %) war biopsie-naiv und wurde nach der mpMRT erstmals einer Prostatabiopsie unterzogen. Eine Re-Biopsie, basierend auf einer vorherigen negativen Biopsie (40 Patienten, 10,2 %) oder einer positiven Biopsie (22 Patienten, 5,6 %), wurde bei 15,8 % der Patienten vorgenommen. Die Patienten, die bereits positiv biopsiert und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht therapiert waren, befanden sich in der Aktiven Überwachung. Die Verteilung des Biopsiestatus auf die Studienkohorte ist in Abbildung 7 zusammengefasst.

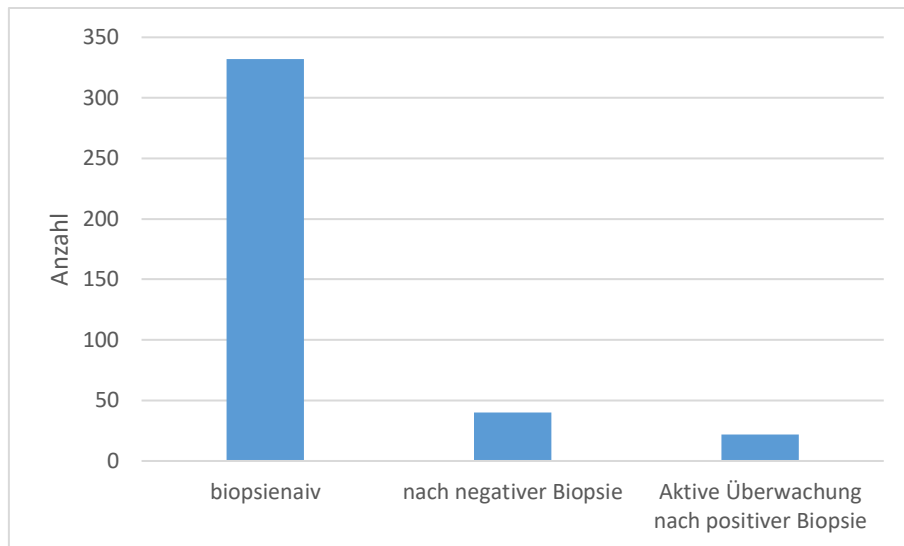


Abbildung 7: Verteilung des Biopsie-Status

Abszisse: Biopsiestatus; Ordinate: Anzahl der Patienten; n=394

4.1.3. PSA-Wert

Des Weiteren wurde bei jedem Patienten der PSA-Wert in ng/ml Blut ermittelt. Die Verteilung in Schritten von 0,5 ng/ml ist in Abbildung 8 dargestellt. Der mediane PSA-Wert lag bei 10,3 ng/ml (Range: 0,4 ng/ml - 135 ng/ml). Bei 23 Patienten (5,8 %) lag der PSA-Wert unter 4 ng/ml.

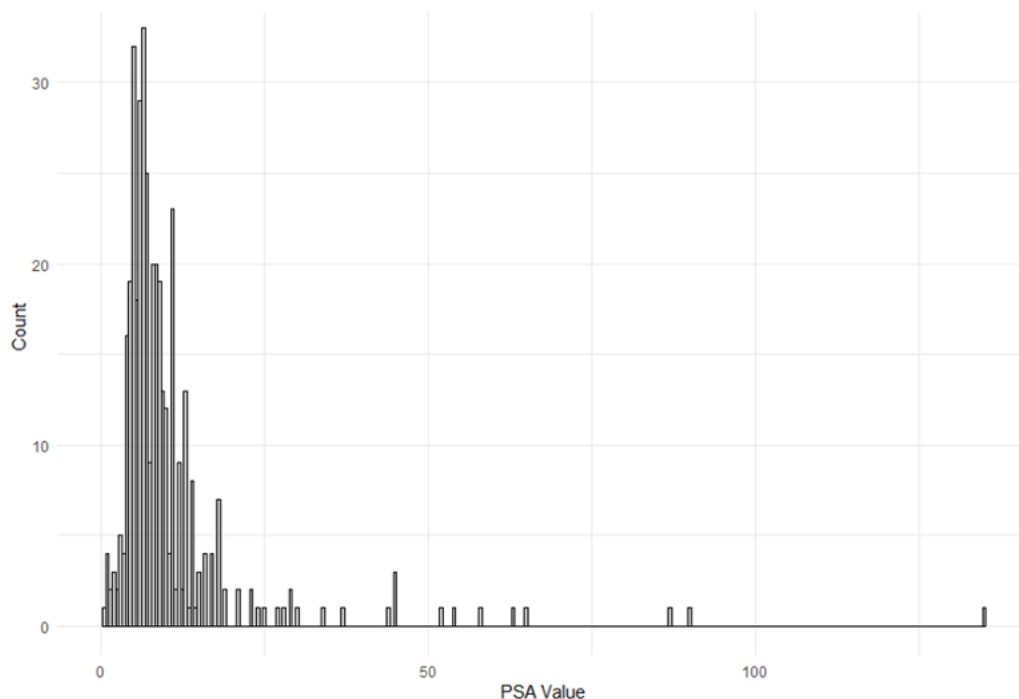


Abbildung 8: Verteilung der PSA-Werte

Abszisse: Angaben in ng/ml PSA; Gruppierung in 0,5 ng/ml-Stufen; Ordinate: Anzahl der Patienten; n=394

4.1.4. Indikation zur multiparametrischen Magnetresonanztomografie

Die Indikation zur mpMRT ergab sich in 345 der Fälle (87,6 %) aufgrund auffälliger PSA-Werte. In 9 Fällen (3,1 %) war eine suspekte DRU ausschlaggebend. In 18 Fällen (4,6 %) lag sowohl ein auffälliger PSA-Wert als auch eine suspekte DRU vor. Zudem befanden sich 22 Patienten (5,6 %) in der Aktiven Überwachung.

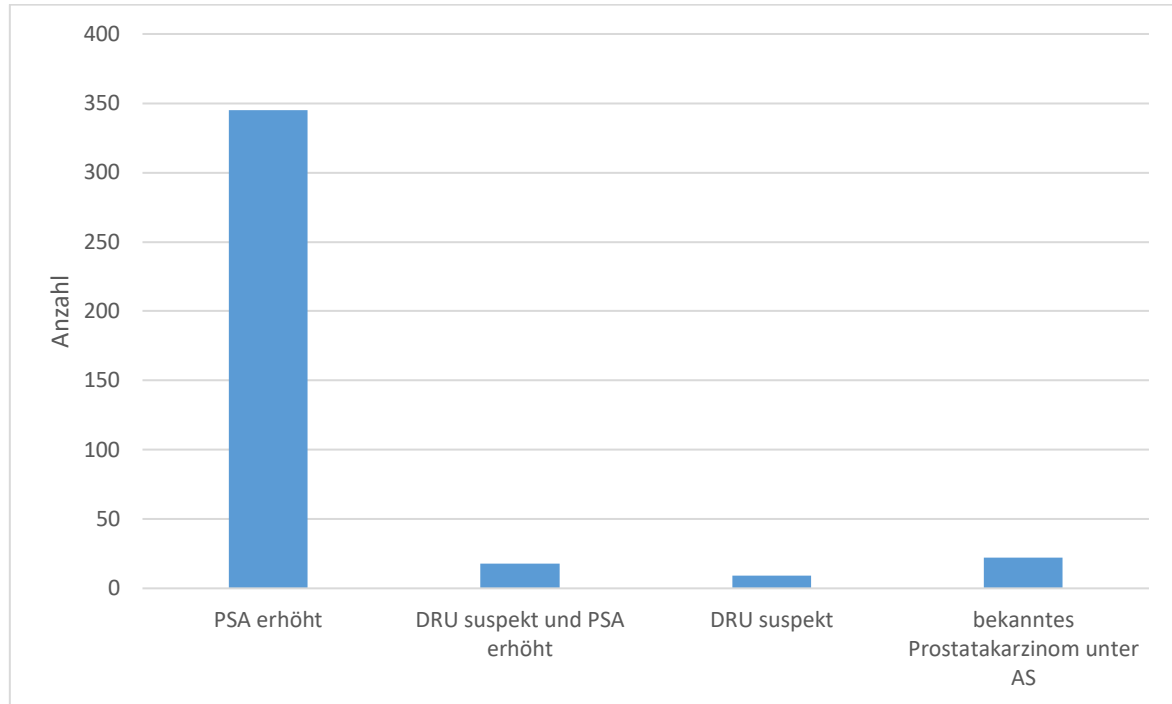


Abbildung 9: Indikation für die Durchführung einer multiparametrischen Magnetresonanztomografie

Abszisse: Indikation zur mpMRT; DRU: digital rektale Untersuchung; erhöhter PSA-Wert: Serumkonzentration des Prostata-spezifischen Antigens ≥ 4 ng/ml; AS: Aktive Überwachung; Ordinate: Anzahl der Fälle; n=394

4.2. Befunde nach multiparametrischer Magnetresonanztomografie

4.2.1. Prostata-volumen

Das Prostata-volumen wurde mittels mpMRT vermessen und betrug im Median 65,7 ml (16 ml - 384,4 ml). Die Verteilung des Prostata-volumens in der Studienkohorte ist in Abbildung 10 zusammengefasst. Bei zwei Patienten wurde das Volumen nicht bestimmt. Als normales Volumen der Prostata wird je nach Alter ein Bereich zwischen 20 und 38 ml angegeben¹⁷². In der Kohorte hatten 73 Patienten (18,6 %) ein Prostata-volumen von maximal 38 ml.

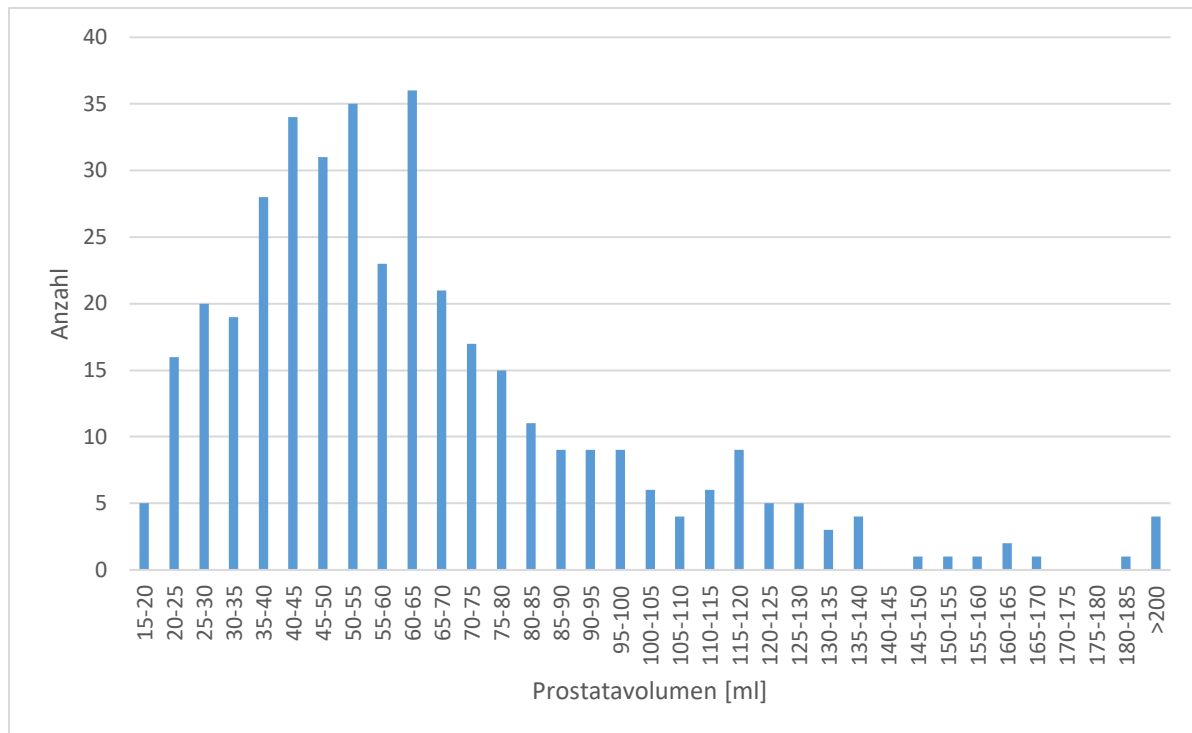


Abbildung 10: Prostatavolumina in der Studiengruppe

Abszisse: Volumen der Prostata bestimmt mittels mpMRT, obere Grenze eingeschlossen, untere Grenze ausgeschlossen; Ordinate: Anzahl der Patienten; n=392

4.2.2. PSA-Dichte

Die PSA-Dichte wurde aus dem Gesamt-PSA-Wert der Blutuntersuchung und dem Prostatavolumen aus der MRT-Bildgebung berechnet. Diese lag im Mittel bei $0,18 \text{ ng/ml/cm}^3$ ($0,01 - 2,1$). Die Verteilung der PSA-Dichte in der Studienkohorte ist in Abbildung 11 dargestellt.

Eine normale PSA-Dichte wird mit Werten unter $0,1 \text{ ng/ml/cm}^3$ angegeben. In der Studiengruppe hatten 134 Patienten (34,2 %) eine PSA-Dichte, die nicht über diesem Schwellenwert lag.

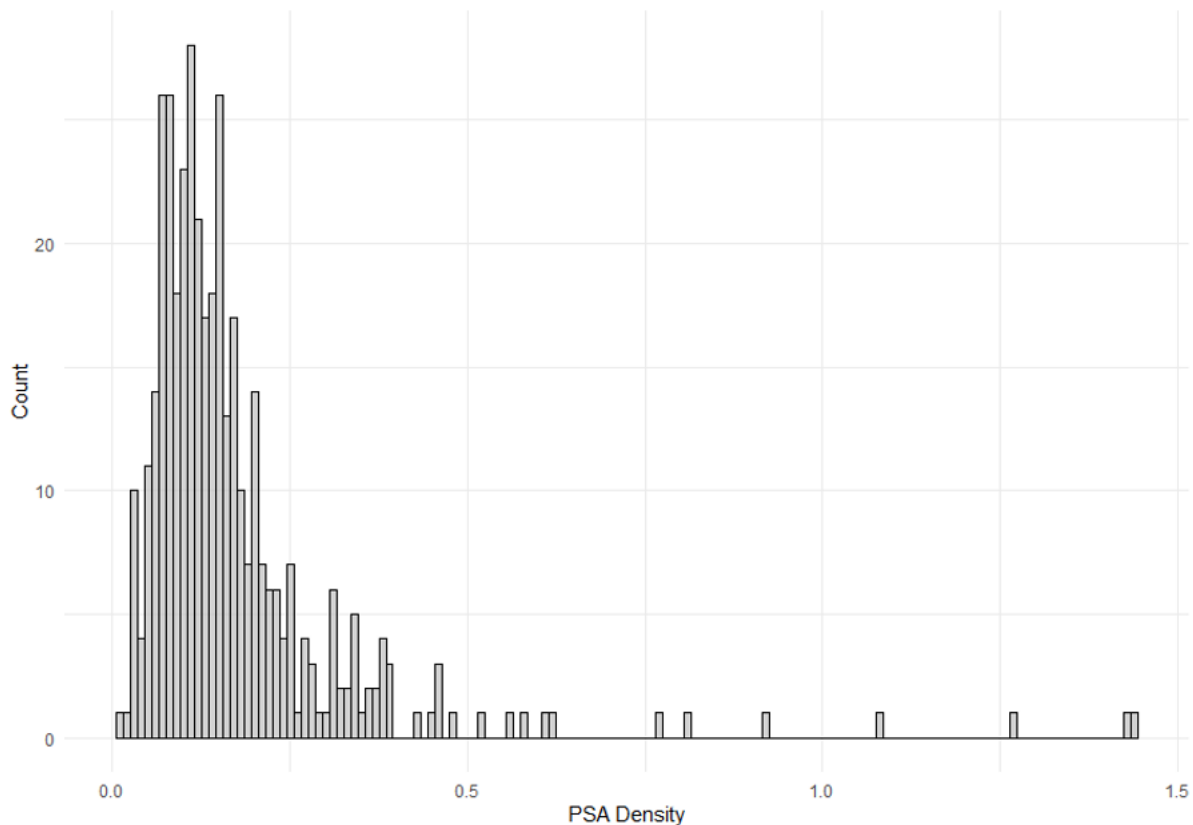


Abbildung 11: PSA-Dichte in der Studiengruppe

Abszisse: PSA-Dichte in ng/ml pro cm^3 in Schritten von 0,01 ng/ml pro cm^3 ; Dichte berechnet als Quotient aus PSA-Wert aus Blutprobe und Prostata Volumen ermittelt mittels mpMRT; obere Grenze eingeschlossen, untere Grenze ausgeschlossen; Ordinate: Anzahl der Patienten; n=392

4.2.1. Beurteilung der Prostata gemäß PI-RADS

In der mpMRT-Untersuchung wurden bei 75 Patienten (19,0 %) keine Läsionen gefunden, was zu einer PI-RADS-Bewertung von 1 führte. Weitere 28 Patienten (7,1 %) wurden mit einem PI-RADS von 2 als gutartig eingestuft. Bei den übrigen 291 Patienten (73,8 %) wurde mindestens eine suspekte Läsion mit einem PI-RADS von mindestens 3 festgestellt, darunter 99 Patienten mit mehr als einer suspekten Läsion. Die Verteilung der PI-RADS Bewertung ist in Abbildung 12 zusammengefasst.

Insgesamt wurden 390 Läsionen als suspekt eingestuft (PI-RADS ≥ 3). Die Mehrheit der Läsionen, 36,1 % (178 von 390), wurde mit PI-RADS 4 klassifiziert. Zudem wurden 120 Läsionen (24,3 %) als PI-RADS 3 und 92 Läsionen (18,7 %) als PI-RADS 5 bewertet.

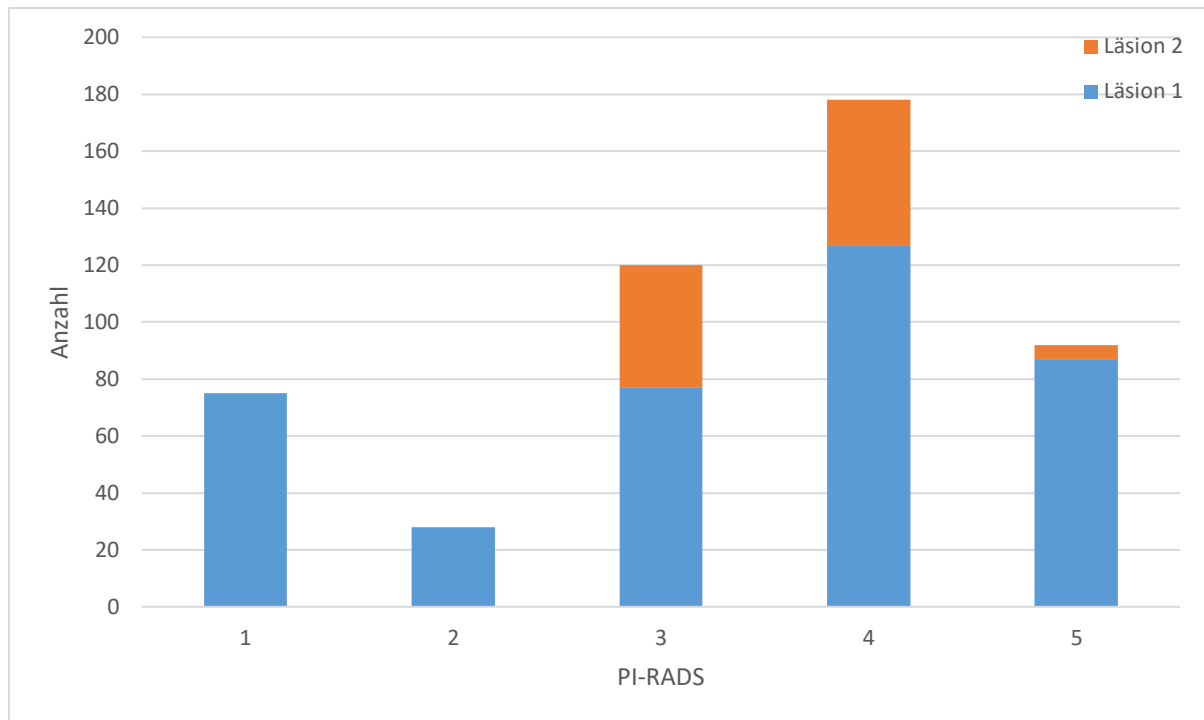


Abbildung 12: Läsionen nach PI-RADS-Kategorie

Abszisse: PI-RADS-Kategorie; Ordinate: Anzahl der Läsionen; Läsion 1: Indexläsion; Läsion 2: eventuell identifizierte zusätzliche Läsion; n=493

4.2.2. Zonale Verteilung

Für die Bestimmung der zonalen Verteilung standen die Daten von 390 Läsionen aus der Auswertung der mpMRT-Aufnahmen zur Verfügung. Die zonale Verteilung der Läsionen ist in Abbildung 13 zusammengefasst. Die Mehrheit der Läsionen war in der PZ lokalisiert (267 Läsionen; 68,3 %), gefolgt von der TZ mit 103 Läsionen (26,3 %). 19 Läsionen (4,9 %) waren sowohl in der PZ als auch in der TZ lokalisiert. In der CZ wurden lediglich zwei Läsionen (0,5 %) gefunden. Die Läsionen in der CZ zeigten in der Stanzbiopsie kein Tumorkorrelat und wurden daher in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

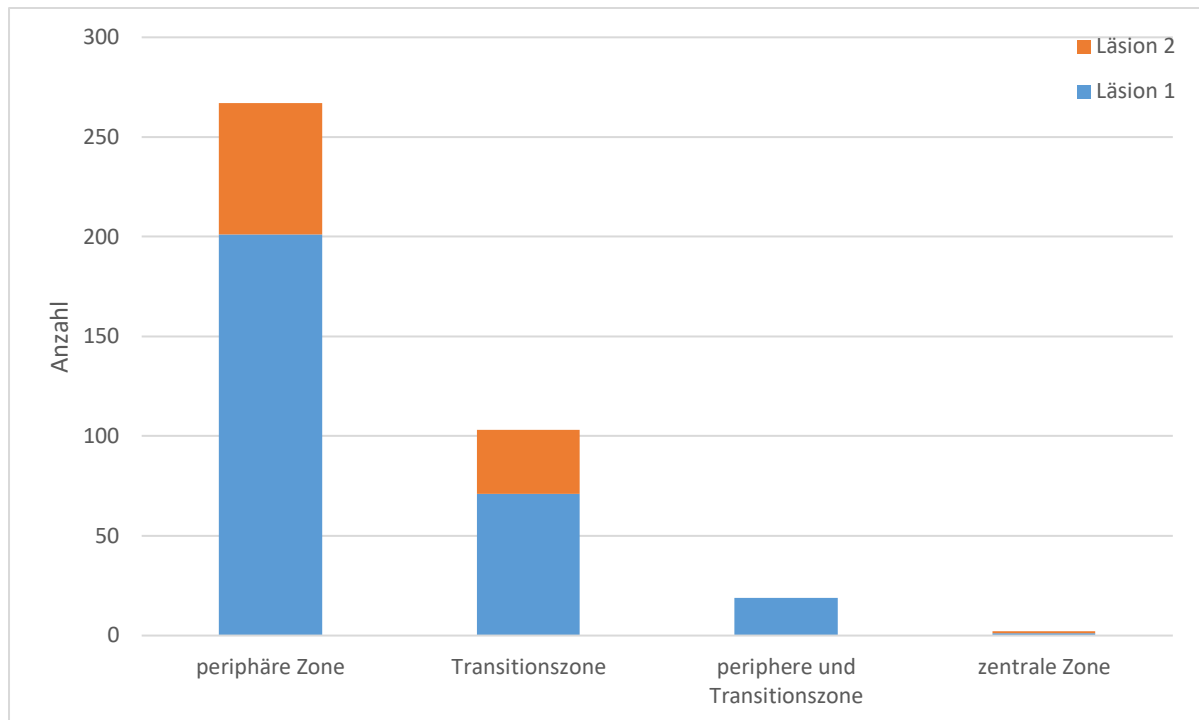


Abbildung 13: Zonale Verteilung der Läsionen

Abszisse: Zonale Verteilung; Ordinate: Anzahl der Läsionen; Läsion 1: Indexläsion; Läsion 2: eventuell identifizierte zusätzliche Läsion; n=390

4.2.3. Läsionsgröße

Die Dimensionen von 345 der 390 Läsionen wurden ebenfalls dokumentiert und sind in Abbildung 14 zusammengefasst. Die Größe der suspekten Läsionen in der mpMRT wurde als maximaler Durchmesser in Zentimetern (cm) angegeben. Im Median betrug der maximale Durchmesser 1,3 cm. Die größte dokumentierte Läsion hatte einen Durchmesser von 4,5 cm, während die kleinste Läsion einen Durchmesser von 0,3 cm hatte, bei einer MRT-Schichtdicke von 3–4 mm.

In 3 Fällen ließen sich MR-morphologisch keine exakten Tumorgrenzen definieren, da die Karzinome ein diffuses Wachstum zeigten; diese Fälle sind daher in der grafischen Darstellung nicht berücksichtigt. Weitere 43 Läsionen waren nicht dokumentiert und wurden ebenfalls aus der Darstellung ausgeschlossen.

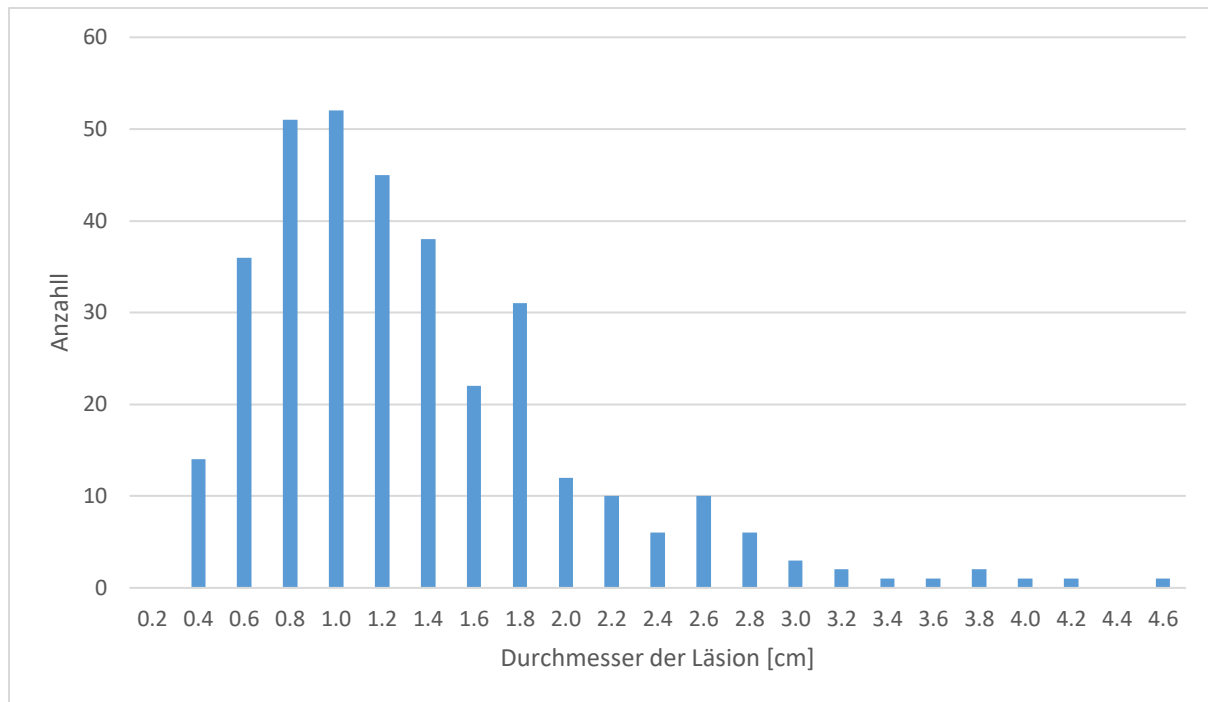


Abbildung 14: Größenverteilung der Läsionen

Abszisse: Durchmesser der Läsion in cm in 0,2 cm-Schritten; Ordinate: Anzahl der Patienten; n=345

4.3. Biopsiebefunde

Unabhängig vom Befundstatus unterzogen sich alle Patienten nach der mpMRT-Untersuchung einer transrektalen Prostatabiopsie. Bei einem PI-RADS-Wert von mindestens 3 wurde eine Fusionsbiopsie in Kombination mit einer systematischen Biopsie durchgeführt; bei den anderen Patienten erfolgte lediglich eine systematische Biopsie.

4.3.1. Befunde aus der gezielten Biopsie

Die gezielte Fusionsbiopsie der 390 suspekten Läsionen (PI-RADS ≥ 3) bei den 291 betroffenen Patienten führte zum Nachweis von insgesamt 210 Karzinomen bei 169 Patienten. In 180 Fällen (46,2 %) ergab die gezielte Biopsie keinen Tumornachweis.

Von den nachgewiesenen Karzinomen wurden 43,3 % (91 von 210) als nicht-signifikant (Gleason-Score 3+3) eingestuft. Weitere 26,2 % (55 von 210) wurden als Gleason 3+4 Karzinome klassifiziert. Gleason 4+3 Karzinome machten 13,8 % (29 von 210) der Fälle aus, während 12,9 % (27 von 210) Gleason 4+4 Tumore waren. Gleason 4+5 Karzinome wurden in 2,9 % (6 von 210) und Gleason 5+4 in 0,9 % (2 von 210) der Fälle diagnostiziert. Die Verteilung der Tumorbewertung nach Gleason-Score in den gezielten Fusionsbiopsien ist in Abbildung 15 dargestellt.

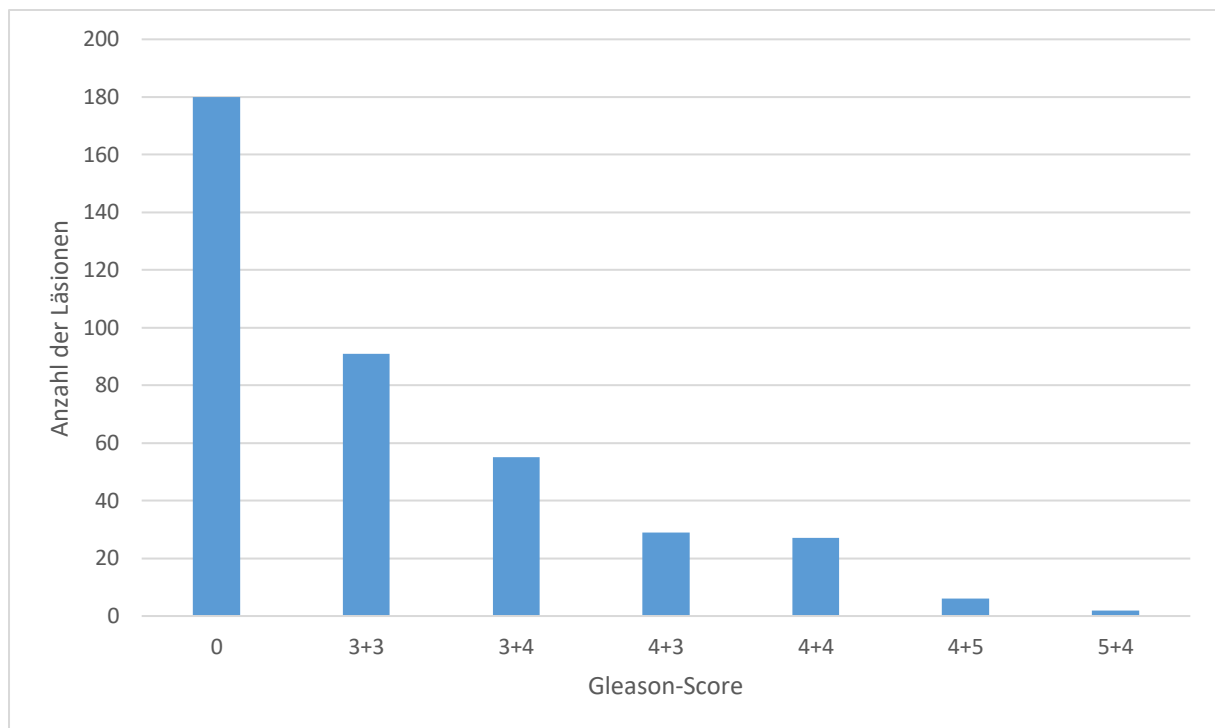


Abbildung 15: Bewertung der gezielten Fusionsbiopsien mit einem PI-RADS ≥ 3 nach Gleason
Abszisse: Gleason-Score; Ordinate: Anzahl der Läsionen; n=310

Die histopathologischen Ergebnisse der Biopsie wurden systematisch den entsprechenden PI-RADS-Scores in Tabelle 6 gegenübergestellt. Bei Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 3 handelte es sich in 95 % der Fälle um klinisch nicht signifikante Karzinome. Bei den Läsionen mit einem PI-RADS von 4 lag dieser Anteil bei 68,5 %, während bei den Läsionen mit PI-RADS 5 noch 38 % der Fälle als klinisch nicht-signifikant eingestuft wurden.

Tabelle 6: Gegenüberstellung des PI-RADS Scores und des Gleason-Scores nach der gezielten Stanzbiopsie der 210 suspekten Läsionen

PI-RADS Score	n	Gleason-Score in der Stanzbiopsie						
		Benigne	3+3	3+4	4+3	4+4	4+5	5+4
3	120	94	20	3	2	1	0	0
4	178	75	47	34	14	8	0	0
5	92	11	24	18	13	18	6	2
Summe		180	91	55	29	27	6	2

4.3.2. Befunde aus der systematischen Biopsie

Bei allen Patienten wurde neben der Fusionsbiopsie auch eine systematische Stanzbiopsie durchgeführt. Insgesamt wurden 58 Läsionen zusätzlich durch die systematische Biopsie erfasst und histologisch charakterisiert, die zuvor mittels mpMRT nicht detektiert worden waren. Von diesen 58 Läsionen erwiesen sich 35 als klinisch nicht signifikante Karzinome (Gleason 3+3).

Klinisch signifikante Karzinome (Gleason $\geq 3+4$) wurden in 23 der 58 Läsionen (39,7 %) nachgewiesen. 13 (22,4 %) dieser Läsionen wiesen einen Gleason von 3+4 auf, 3 Läsionen (5,2 %) einen Gleason von 4+3, 5 Läsionen (9,4 %) einen Gleason von 4+4 und 2 Läsionen (3,4 %) einen Gleason von 4+5.

Alle 23 klinisch signifikanten Tumoren aus der systematischen Biopsie wurden in den mpMRT-Aufnahmen reevaluiert. Bei 12 Läsionen wurde möglicherweise die Größe des Tumors unterschätzt. Zudem blieben 10 Läsionen auch bei einer Re-evaluation in der mpMRT okkult. Darüber hinaus wurde eine Läsion mit einem Gleason-Score von 4+3 nachträglich in der DCE-Sequenz nachgewiesen. Das folgende Balkendiagramm gibt eine Übersicht über die Anzahl der unterschätzten, okkulten und nachträglich nachgewiesenen Läsionen in Bezug auf ihre Gleason-Scores:

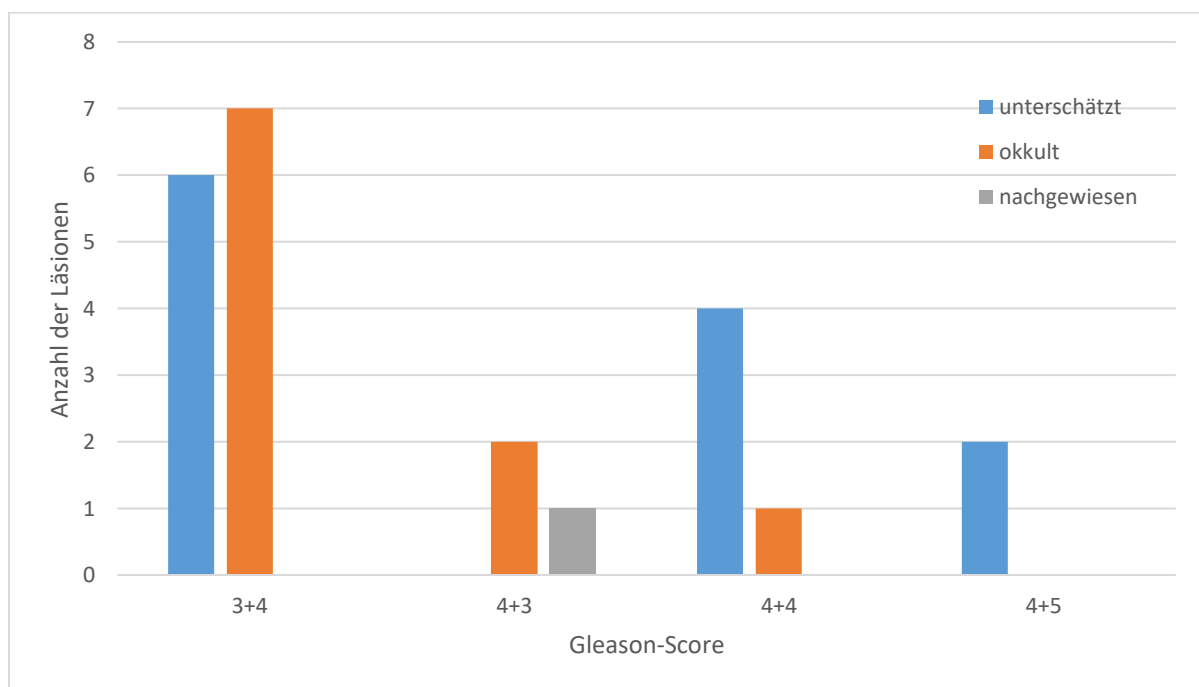


Abbildung 16: Gleason-Scores der in der systematischen Biopsie gefundenen klinisch relevanten Läsionen

Abszisse: Gleason-Score; Ordinate: Anzahl der Läsionen; n=23

In der Gruppe mit sowohl positiver gezielter als auch systematischer Biopsie wurden bei 11 Patienten zusätzliche Läsionen identifiziert, von denen 2 radiologisch okkult waren. In 9 dieser Fälle wurde vermutet, dass es sich um radiologisch nicht detektierte Tumorausläufer handelt, da sie in enger topographischer Nähe zu einem bereits radiologisch identifizierten und histologisch bestätigten Tumorfokus lagen. Diese Läsionen waren zuvor mit der PI-RADS-Bewertungskategorie 4 beziehungsweise 5 eingestuft worden.

In der Untergruppe, bei der die gezielte Biopsie negativ ausfiel, wurde in jedem dieser 4 Fälle durch die systematische Biopsie ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen. Selbst nach Kenntnis der Tumorlokalisation, die durch die systematische Biopsie ermittelt wurden, konnte in der mpMRT kein entsprechendes Korrelat identifiziert werden.

Weiter wurde bei 8 Patienten ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom identifiziert, obwohl die mpMRT keine Indexläsionen ($\text{PI-RADS} \leq 2$) zeigte. In einem dieser Fälle, mit einem Gleason-Score von 4+3, wurde die Läsion in der DCE-Sequenz erkannt. Trotz intensiver Nachuntersuchungen blieben die restlichen Karzinome in der mpMRT unentdeckt und wurden daher als radiologisch okkult eingestuft.

4.4. Getrennte Betrachtung der Zweitläsionen

Von den 394 untersuchten Patienten wurde bei 99 Patienten (34 %) neben der Indexläsion eine Zweitläsion mit einem PI-RADS-Score ≥ 3 detektiert. Die durchschnittliche Größe der in der mpMRT beschriebenen Zweitläsionen lag bei 0,85 cm (0,3 - 2,0 cm), während die Durchschnittsgröße der Erstläsionen 1,3 cm betrug (0,3 - 4,5 cm). Die Aufteilung der PI-RADS-Scores bei den Zweitläsionen war wie folgt (Tabelle 7): 43 Fälle (43,4 %) wurden mit einem PI-RADS-Score von 3 kategorisiert, 51 Fälle (51,5%) mit einem PI-RADS-Score von 4 und 5 Fälle (5,1%) mit einem PI-RADS-Score von 5. Eine Übersicht dieser Verteilungen zeigt Tabelle 7.

Durch die gezielte Biopsie dieser Sekundärläsionen konnte in 44 Fällen (44,4 %) ein Karzinom (Gleason-Score von $\geq 3+3$) und in 18 Fällen (18,2 %) ein klinisch signifikanter Tumor nachgewiesen werden. Von den Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 3 wurde nur in 2 Fällen ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom diagnostiziert, während bei den PI-RADS 4 Läsionen ein solcher Tumor in 13 Fällen festgestellt wurde. Bei den PI-RADS-5 Läsionen wurde in 3 von 5 Fällen ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom nachgewiesen.

Tabelle 7: Gegenüberstellung des PI-RADS Scores und des Gleason-Scores nach der gezielten Stanzbiopsie der Zweitläsionen.

PI-RADS	n	Gleason-Score in der Stanzbiopsie
---------	---	-----------------------------------

		Benigne	3+3	3+4	4+3	4+4	4+5	5+4
3	43	33	8	2	0	0	0	0
4	51	21	17	6	4	3	0	0
5	5	1	1	1	1	1	0	0

4.5. Befunde aus der Prostatektomie

Insgesamt wurden 69 Patienten einer Prostatektomie unterzogen. In dieser Kohorte konnte sowohl der Gleason-Score endgültig bestimmt als auch das Vorhandensein einer EPE nachgewiesen werden.

4.5.1. Endgültiger Gleason-Score

Von den 69 Patienten, die einer Prostatektomie unterzogen wurden, zeigte sich in 4 Fällen (5,6 %) kein klinisch relevanter Tumor in der Prostata (Gleason < 3+3). In 3 dieser 4 Fälle war die Prostata deutlich vergrößert (100–152 ml). Bei 9 Patienten (13,0 %) wurde ein nicht klinisch signifikanter Tumor (Gleason 3+3) festgestellt. Die Mehrheit der Patienten, 43 (62,3 %), wies einen Gleason-Score von 3+4 auf, während 10 Patienten (14,5 %) einen Score von 4+3 hatten. Jeweils ein Patient (je 1,4 %) zeigte die Gleason-Scores 4+4, 4+5 und 5+5.

Bei 35 Patienten entsprach der endgültige Gleason-Score dem aus der Biopsie ermittelten Wert. Bei den übrigen 34 Patienten traten Abweichungen auf: In 19 Fällen wurde ein höherer Gleason-Score festgestellt (Upgrade) und in 15 Fällen ein niedrigerer Score (Downgrade).

4.5.2. Extraprostatische Extension

In dieser Kohorte wurde die Genauigkeit der mpMRT zur Erkennung der EPE im Vergleich zu den tatsächlichen Befunden aus den Prostatektomiepräparaten bewertet. Tabelle 8 gibt eine Übersicht. Die Beurteilung der EPE erfolgt gemäß den PI-RADS-Kriterien, wobei bei der radiologischen Befunddokumentation eine binäre Aussage getroffen wurde (das heißt: „Vorhandensein“ oder „nicht-Vorhandensein einer extraprostatischen Extension mit/oder ohne Infiltration des neurovaskulären Bündels“).

Die Ergebnisse zeigen, dass von 23 Patienten, bei denen in der mpMRT eine EPE festgestellt wurde, tatsächlich nur bei 11 Patienten eine EPE im pathologischen Befund vorlag. Zudem blieb bei 9 von 20 Patienten mit pathologisch bestätigter EPE diese im mpMRT unerkant.

Tabelle 8: Gegenüberstellung von extraprostatischen Extensionen im MRT mit dem Pathologiebefund nach Prostatektomie

EPE im Pathologie-Befund

EPE in der mpMRT	ja	nein
ja	11	12
nein	9	37

Daraus resultiert eine Sensitivität von 55 % und eine Spezifität von 75,5 %. Der positive prädiktive Wert lag bei 47,8 % und der negative prädiktive Wert bei 80,4 %. Die Gesamttrefferquote (Accuracy) betrug 70 %.

4.6. Korrelation des PI-RADS mit dem Gleason-Score

Um die Übereinstimmung der PI-RADS-Klassifizierung der mpMRT-Bilder mit dem Gleason-Score der Stanzbiopsien zu überprüfen, wurde eine Spearman-Korrelation durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Es zeigte sich eine gute positive Korrelation zwischen den PI-RADS-Werten der mpMRT und der histologischen Bewertung der Stanzbiopsien. Für die Indexläsion (Läsion 1) lag die Korrelation bei 0,678 und für die Zweitläsion (Läsion 2) bei 0,646.

Zur weiteren Validierung dieser Ergebnisse wurde die Korrelation zwischen dem PI-RADS-Score der Indexläsion und dem endgültigen Gleason-Score, der nach einer Prostatektomie bestimmt wurde, untersucht. Auch hier zeigte sich eine positive, jedoch weniger ausgeprägte Korrelation (0,377). Der direkte Vergleich zwischen dem Gleason-Score der Stanzbiopsie und dem endgültigen Gleason-Score ergab eine moderate Korrelation (0,562), die schwächer war als die Korrelation zwischen dem PI-RADS und Gleason-Score der Stanzbiopsie (0,678 beziehungsweise 0,646).

Tabelle 9: Korrelation zwischen PI-RADS und Gleason-Score

PI-RADS	Gleason	n	Spearman Korrelation
Läsion 1	Läsion 1	394	0,678
Läsion 2	Läsion 2	394	0,646
Läsion 1	Gleason nach Prostatektomie	69	0,377

Die Beschränkung der Korrelation zwischen PI-RADS und Gleason-Score auf Patienten mit einem klinisch signifikanten Karzinom (Gleason-Score $\geq 3+4$) ergab eine Spearman-Korrelation von 0,396, die statistisch hochsignifikant war ($p < 0,001$).

Wird der PI-RADS-Score bei den Patienten mit späterer Prostatektomie mit dem Gleason-Score der Stanzbiopsie verglichen, zeigt sich bei der Indexläsion eine Korrelation von 0,488 und für eine möglicherweise vorhandene Zweitläsion eine höhere Korrelation von 0,701. Diese Beziehung ist statistisch signifikant ($p < 0,001$, Pearson's Chi-Quadrat-Test). Wenn in der mpMRT zwei suspekte Läsionen identifiziert wurden, korreliert der PI-RADS-Score der zweiten Läsion besser mit dem Gleason-Score der entsprechenden Stanzbiopsie als der der Indexläsion. Allerdings wurde die Prostata nur bei 2 Patienten mit klinisch signifikanten Zweittumoren entfernt, was die weitere Verifizierung dieses Effekts erschwert.

In der Analyse der potenziellen Einflussfaktoren auf die Korrelation zwischen der PI-RADS-Bewertung aus der mpMRT-Diagnostik und dem Gleason-Score aus der Stanzbiopsie wurde zunächst die PSA-Dichte untersucht. Von den 394 Patienten hatten 218 eine PSA-Dichte unter $0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$, während bei 176 Patienten der Wert darüber lag. Bei den 218 Patienten mit niedriger PSA-Dichte verteilten sich die PI-RADS-Bewertungen der Indexläsion wie folgt: 73 Patienten mit PI-RADS <3 , 56 mit PI-RADS 3, 65 mit PI-RADS 4 und 24 mit PI-RADS 5.

Die Ergebnisse der systematischen Stanzbiopsie zeigten, dass bei den 73 Patienten mit einem PI-RADS <3 zwei klinisch signifikante Tumoren detektiert wurden. Bei den Patienten mit PI-RADS 3 und PI-RADS 4 wurden jeweils ein beziehungsweise zwei klinisch relevante Tumoren nachgewiesen. Insgesamt wurden bei Patienten mit niedriger PSA-Dichte nur in 7 Fällen (3,2%) klinisch signifikante Tumoren übersehen, wenn ausschließlich die gezielte Stanzbiopsie berücksichtigt worden wäre.

Für die Indexläsion konnte jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss der PSA-Dichte auf die Korrelation zwischen PI-RADS und dem Gleason-Score nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich jedoch, dass die PSA-Dichte einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersagekraft des PI-RADS für den Gleason-Score hat, wenn die Zweitläsion separat betrachtet wurde ($p = 0,038$, $R^2 = 0,429$). Dies deutet darauf hin, dass die PSA-Dichte bei Vorliegen mehrerer Läsionen eine zusätzliche prognostische Bedeutung für die Bewertung des PI-RADS im Hinblick auf den Gleason-Score haben könnte.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Routine der Befunder einen Einfluss auf die Beurteilung einer Läsion in der mpMRT im Vergleich zum Gleason-Score hat. In die Auswertung wurden nur Fälle einbezogen, bei denen ein Befunder mindestens 20 Fälle im Rahmen der Studie beurteilt hatte, was zu einer Gesamtzahl von 315 ausgewerteten Fällen führte. Die Verteilung der Befunder ist in Tabelle 10 dargestellt. Insgesamt erreichten 5 Radiologen die festgelegte Fallschwelle, während 13 Radiologen weniger als 10 Fälle und 2 Radiologen zwischen 10 und 20 Fälle bewertet hatten.

Tabelle 10: Anzahl an Fällen, die der einzelne Befunder anhand der mpMRT-Aufnahmen bewertet hat

Befunder	Anzahl der Fälle	Befunder	Anzahl der Fälle
1	13	11	4
2	29	12	2
3	28	13	6
4	212	14	5
5	21	15	4
6	6	16	14
7	4	17	1
8	25	18	1
9	9	19	1
10	7	20	1

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Lediglich bei alleiniger Betrachtung der Indexläsion verbessert die Beschränkung auf Befunder mit mindestens 20 Fällen in der Studie die Spearman-Korrelation zwischen PI-RADS und Gleason Score nicht. In allen anderen Fällen verbessert sich die Korrelation, wenn der Befunder mehr Patienten bewertet.

Tabelle 11: Veränderung der Spearman-Korrelationen zwischen PI-RADS und Gleason-Score in Abhängigkeit von der Routine der Befunder

Korrelation	Ohne Filterung	Befunder mit ≥ 20 Fällen
PI-RADS L1 vs. Gleason L1	0,678	0,450
PI-RADS L2 vs. Gleason L2	0,646	0,790

4.7. Tumordetektionsrate und diagnostische Genauigkeit

Wird ein Gleason-Score von mindestens 3+4 als Prostatakarzinom-positiv zugrunde gelegt, ergaben sich unter den 390 Tumoren mit einem PI-RADS von mindestens 3 insgesamt 119 klinisch relevante Prostatatumoren. Dabei wurden 23 Tumoren nicht in der mpMRT gefunden,

lediglich in der systematischen Stanzbiopsie. Dies erhöht die Gesamtzahl der klinisch signifikanten Karzinome gemäß Gleason-Score auf 142. Daraus ergibt sich eine Tumordetektionsrate (TDR) für klinisch signifikante Karzinome von 36,4 %.

Die Analyse der Gleason-Scores und der TDR im Zusammenhang mit den verschiedenen PI-RADS-Scores zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der radiologischen Klassifizierung. Bei Läsionen, die als PI-RADS 5 eingestuft wurden, handelte es sich in 88 % der Fälle um ein Prostatakarzinom. Dieser Anteil sank auf 57,9 % bei Läsionen mit einem PI-RADS-Score von 4 und auf 21,7 % bei solchen mit einem PI-RADS-Score von 3 ($p<0,001$). Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich bei der Beurteilung der klinisch signifikanten Prostatakarzinome: Nur 5 % der PI-RADS 3 Läsionen wurden als klinisch signifikant diagnostiziert, während es bei PI-RADS 4 Läsionen 31,5 % und bei PI-RADS 5 Läsionen 62% waren ($p=0,001$).

Die Analyse ergab, dass sich neben der jeweiligen TDR auch die Gleason-Befunde signifikant zwischen Tumoren mit unterschiedlichen PI-RADS-Scores unterschieden. Je höher der PI-RADS-Score, desto ungünstiger fielen die Gleason-Befunde aus ($p<0,001$). Unter der Annahme, dass alle PI-RADS ≥ 3 Läsionen einen Tumorbefund in der mpMRT darstellen und alle Gleason $\geq 3+4$ einen signifikanten Tumor in der Histologie abbilden, ergibt sich folgende Vierfeldertafel mit den entsprechenden Performance-Metriken (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der mpMRT-Befundung

MRT-positiv (PI-RADS ≥ 3)	Signifikanter Tumor (GS $\geq 3+4$)		n
	ja	nein	
ja	119	271	390
nein	23	80	103
n	142	351	493

Die aus der Vierfeldertafel berechnete Sensitivität und Spezifität betragen 83,8 % beziehungsweise 22,8 %. Der positive prädiktive Wert liegt bei 30,5 %, der negative prädiktive Wert bei 77,7 %. Zudem besteht eine Abhängigkeit zwischen dem mpMRT-Wert und dem Gleason-Score (Fisher-Exakt-Test, $p=0,0001$).

5. Diskussion

Die präzise Diagnostik des Prostatakarzinoms spielt eine wichtige Rolle bei der Vermeidung kostspieliger und den Patienten belastender Über- und gefährlicher Untertherapie eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms. Die mpMRT hat sich als Instrument in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etabliert, sieht sich aber weiterhin mit bedeutenden klinischen Herausforderungen konfrontiert. Die Leistungsfähigkeit der mpMRT-Diagnostik des Prostatakarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz ist daher Gegenstand der hier vorgelegten Studie.

Die Bewertung der Prostata nach dem PI-RADS v2.1 Protokoll zeigte eine deutlich positive Korrelation mit dem Gleason-Score, der aus den Biopsien ermittelt wurde. Für die Indexläsion betrug die Spearman-Korrelation 0,678, während sie für die Zweitläsionen bei 0,646 lag. Diese Korrelation wurde durch die PSA-Dichte und die Erfahrung des Befunders modelliert. Die Sensitivität und Spezifität lagen bei 83,8 % beziehungsweise 22,8 %. Der positive prädiktive Wert betrug 30,5 %, während der negativer prädiktiver Wert 77,7 % erreichte.

5.1. Tumordetektionsrate

Die Tumordetektionsrate (TDR) ist ein zentraler Qualitätsindikator in Studien zur mpMRT des Prostatakarzinoms. Sie ermöglicht nicht nur einen direkten Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit verschiedener Studien, sondern spiegelt auch das Risikoprofil der untersuchten Patientenkollektive wider.

In der hier vorliegenden Studie wurden bei 291 von 394 Patienten MR-morphologisch suspekte Läsionen (PI-RADS ≥ 3) identifiziert. Bei 99 dieser Patienten fanden sich zusätzliche Zweitläsionen (PI-RADS ≥ 3). Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom, definiert durch einen Gleason-Score von $\geq 3+4$, wurde entsprechend den aktuellen Leitlinien als diagnostisches Kriterium verwendet ^{146,173}. Durch die Identifizierung von 142 klinisch signifikanten Prostatakarzinomen ergab sich im untersuchten Kollektiv eine TDR von 36,4 %.

Die systematische Überprüfung und Meta-Analyse von Oerther et al. liefert aufschlussreiche Erkenntnisse über die Tumordetektionsraten, die mit den PI-RADS v2.1 Bewertungskategorien erreicht werden können ¹⁷⁴. In dieser Analyse wurden Detektionsraten von 52 % (43 % bis 61 %) für PI-RADS-4- und 89% (76 % bis 94 %) für PI-RADS-5-Läsionen ermittelt. In der vorliegenden Studie fielen die Raten mit 31,5 % für PI-RADS-4- und 62 % für PI-RADS-5-Läsionen niedriger aus. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass an der Universitätsmedizin Mainz eine mpMRT auch bei Männern durchgeführt wurde, die in anderen Studien nicht eingeschlossen worden wären. So war der PSA-Wert bei 5,8 % der Patienten

nicht erhöht, das Prostatavolumen lag bei 18,6 % im Normbereich und bei 34,2 % der Patienten war die PSA-Dichte nicht erhöht.

Im Studienkollektiv wurde bei 26,1 % (n= 103 Patienten) die Diagnose PI-RADS 1 und 2 gestellt. PI-RADS 1 repräsentiert eine „sehr unwahrscheinliche“ Möglichkeit für das Vorhandensein eines signifikanten Karzinoms, während PI-RADS 2 ein Karzinom lediglich als „unwahrscheinlich“ einstuft⁸⁹. Angesichts des Durchschnittsalters der Studienpopulation von 66,8 Jahren und der hohen Prävalenz von BPH ist anzunehmen, dass viele Patienten unspezifische Hyperplasieknoten aufwiesen. Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass 89,5% der Patienten (351 von 394) ein Prostatavolumen von über 30 ml hatten.

Auffällig ist, dass der Anteil der Patienten mit positiver Vorbiopsie (5,6 %) in der hier vorgelegten Studie die niedrigste Detektionsrate für ein klinisch relevantes Prostatakarzinom aufwies (19,2 %), jedoch die höchste TDR bei Einbeziehung niedrig-maligner Karzinome (61,5 %). Dies erscheint überraschend, da bei dieser Subgruppe theoretisch eine Tumorprävalenz von 100 % zu erwarten wäre. Die beobachtete Diskrepanz in der TDR bei Patienten mit positiver Vorbiopsie, die sich unter AS befanden, lässt sich durch die spezifischen Merkmale dieser Subgruppe erklären. Diese Patienten waren zuvor mit Niedrigrisiko-Karzinomen diagnostiziert worden. Die mpMRT und die darauf basierende gezielten Fusionsbiopsie zeigen eine geringere Sensitivität bei der Detektion solcher klinisch nicht-signifikanten Tumoren, was auch die Daten aus der Literatur bestätigt, die zwar die mpMRT als alleiniges Kriterium der AS als kritisch ansieht^{175,176}, als Hilfestellung zur gezielten Fusionsbiopsie allerdings wertvolle Dienste leisten kann¹⁷⁷.

Im Vergleich dazu wiesen erstmalig biopsierte Patienten eine TDR von 29,2 % (TDR für alle Karzinome 53,8%) auf, während Patienten mit negativer Vorbiopsie eine Detektionsrate von 23 % (TDR für alle Karzinome 48,7%) zeigten.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis der Studie war der negative prädiktive Wert von 77,7 % für klinisch relevante Prostatatumoren. Ein Hauptmerkmal der mpMRT ist ihre Fähigkeit, Tumore auszuschließen, was ihr Potenzial für mögliche zukünftige Screening-Programme unterstreicht. Eine Metanalyse, die 48 Studien mit insgesamt 9613 Patienten umfasste, berichtete einen etwas höheren negativen prädiktiven Wert von 82,4 %¹⁷⁸. Die systematische Übersichtsarbeit von Becerra et al.¹¹⁷ zeigte eine gepoolte Sensitivität von 94 % während in der vorliegenden Studie 83,8 %, erreicht wurde. Besonders auffällig war die gepoolte Spezifität von 54 %, die in dieser Studie mit 22,8% deutlich niedriger ausfiel. Diese Unterschiede könnten durch das Studiendesign bedingt sein, da Becerra et al. ausschließlich Biopsie-naive Patienten berücksichtigten. Zudem könnte in der vorliegenden Studie eine

besonders vorsichtige Befundung erfolgt sein. Dies könnte zu einer höheren Rate an falsch-positiven Bewertungen geführt haben, die sich bei der Biopsie nicht bestätigten.

Der positive prädiktive Wert von 30,5 % wird unter anderem durch die Prävalenz einer Erkrankung beeinflusst ¹⁷⁹. Da in dieser Studie sowohl Biopsie-naive Patienten, Patienten mit mindestens einer vorherigen negativen Biopsie als auch Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom unter AS eingeschlossen wurden, variierte die Prävalenz des Prostatakarzinoms entsprechend.

In der hier vorgelegten Studie wurde bei 12 klinisch signifikanten Tumoren die Größe unterschätzt und erst bei der systematischen Stanzbiopsie erkannt. Die Tendenz der mpMRT, Tumorgößen zu unterschätzen, ist ein bekanntes Problem und könnte auf die intraläsionale Heterogenität des Karzinoms zurückzuführen sein ¹⁸⁰. Eine Studie von Bratan et al., die eine Gruppe von 202 Patienten vor und nach einer radikalen Prostatektomie untersuchte, zeigte, dass das mpMRT-Läsionsvolumen im Durchschnitt um etwa 83 % im Vergleich zum tatsächlichen histologischen Volumen unterschätzt wurde ¹⁸¹.

Die Studie von Vargas et al., in der 7 von 206 Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score von $\geq 4+3$ (ISUP-Grad ≥ 3) nicht erkannt wurden, verdeutlicht die Herausforderungen bei der Detektion bestimmter Karzinome mittels mpMRT ¹⁸². In der hier vorgelegten Arbeit hätte, bei Anwendung der von Vargas und Kollegen verwendeten Kriterien und einer Neudefinition des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms auf einen Gleason-Score von $\geq 4+3$, nur ein Karzinom als okkult eingestuft werden können, da die übrigen Fälle einen Gleason-Score von $3+4$ aufwiesen. Unklar bleibt, ob ein Anstieg des PSA-Wertes zu einem früheren Zeitpunkt eine erneute mpMRT und folglich eine Biopsie aus einem dann sichtbaren Herd hätte initiieren können. Dies könnte betroffenen Patienten eine frühzeitige, angemessene Therapie ermöglichen und betont die Wichtigkeit einer sorgfältigen und dynamischen Überwachung, insbesondere bei anfänglich unauffälligen mpMRT-Befunden, aber weiter bestehendem Karzinomverdacht.

5.2. Erst ein PI-RADS von 4 oder 5 ist ein starker Prädiktor für das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms

Die Daten dieser Studie zeigen eine positive Korrelation zwischen dem PI-RADS-Score und dem Gleason-Score, der aus der Stanzbiopsie bestimmt wurde (Spearman-Korrelation: 0,678 für die Erstläsion und 0,646 für die Zweitläsion). Die Korrelation mit dem tatsächlichen Gleason-Score, der nach einer Prostatektomie ermittelt wurde, war ebenfalls vorhanden, aber weniger stark (0,377). Auch die Korrelation zwischen dem Gleason-Score der Stanzbiopsie und dem endgültigen Gleason-Score war schwächer (0,562) als die Korrelation zwischen PI-

RADS und dem Gleason-Score der Stanzbiopsie. Dies könnte zu einer insgesamt geringeren Korrelation zwischen dem PI-RADS-Score und dem postoperativen Gleason-Score geführt haben. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass der PI-RADS-Score eine signifikant positive Korrelation mit dem Gleason-Score der Stanzbiopsie aufweist.

Direkte Vergleiche zwischen dem PI-RADS-Score und den histologischen Befunden größerer Patientenkohorten bestätigen diese Beobachtung. So zeigte die Arbeitsgruppe um Hong bei 1481 Patienten, dass eine PI-RADS Bewertungskategorie zwischen 3 und 5 direkt anzeigt, dass ein Upgrade des Gleason-Scores nach der Prostatektomie im Vergleich zur Biopsie erfolgen wird ¹⁸³. Auch Kizilay und Mitarbeiter fanden eine Korrelation zwischen einem hohen PI-RADS-Score und einem pathologischen Gleason-Score ¹⁸⁴. In der Analyse von Wang et al. wurde ebenfalls festgestellt, dass ein PI-RADS-Score von 3 oder höher das Risiko eines Gleason-Upgradings signifikant erhöht (Odds Ratio 2,27) ¹⁸⁵. Gleichzeitig kann es jedoch auch zu Downgrades kommen. In den vorliegenden Daten betrug die Downgrade-Rate 22 % (15 von 69 Fällen), was mit Ergebnissen ähnlicher Studien übereinstimmt, die ähnliche Downgrade-Raten von etwa 20 % berichteten ^{186,187}.

Zudem mehren sich Berichte, die dafür plädieren, die Schwelle für die Berücksichtigung des PI-RADS-Scores in der Tumordiagnostik auf mindestens 4 anzuheben oder den PI-RADS-3-Score in die Subkategorien 3a und 3b zu unterteilen, da dieser Score nur in etwa 15 % der Fälle mit einem klinisch signifikanten Karzinom korreliert ^{188,189}. Oerther et al. und Schoots et al. berichteten ähnlich über Tumordetektionsraten bei PI-RADS 3-Läsionen von 19 % ¹⁹⁰ beziehungsweise 16 % ⁶⁹. Die von Maggi et al. durchgeführte Metaanalyse ermittelte eine Gesamtentdeckungsrate von 36 % für Prostatakarzinome und 18,5 % für klinisch-signifikante Prostatakarzinome bei PI-RADS 3-Läsionen ¹⁹¹.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen diesen Trend. Von den 120 Läsionen, die mit PI-RADS 3 bewertet wurden, waren nur 5 % tatsächlich klinisch relevant (Gleason-Score $\geq 3+4$). Die im Vergleich zur Literatur niedrigere Detektionsrate in dieser Studie könnte auf die große Anzahl an Radiologen mit unterschiedlicher Expertise im Bereich der Uroradiologie zurückzuführen sein. Die Variabilität in Erfahrung und diagnostischem Ansatz beeinflusst möglicherweise die Interpretation der mpMRT-Bilder und die PI-RADS-Klassifizierung ¹⁹². Diese Heterogenität in der radiologischen Beurteilung könnte zu einer konservativeren Einschätzung von Läsionen geführt und dadurch die Detektionsrate klinisch-signifikanter Karzinome verringert haben.

Läsionen in der TZ, die sich in der T2-Wichtung unscharf darstellen sowie atypische BPH-Knoten, die in der PI-RADS v2.0 als PI-RADS Kategorie 2 eingestuft wurden, werden in der aktuellen PI-RADS v2.1 Klassifikation basierend auf ihrer Signalintensität in diffusionsgewichteten Bildern und den entsprechenden ADC-Karten zu PI-RADS Kategorie 3

hochgestuft, was potenziell ebenfalls ein Grund für die hohe falsch positiv Rate der PI-RADS 3-Läsionen sein kann ¹⁹³. Costa et al., die sich mit der Detektionsrate dieser Läsionen beschäftigt haben, zeigen eine Tumordetektionsrate von 6 % für hochgestufte atypische Knoten und 11 % für konventionelle Läsionen in der TZ ¹⁹⁴. Die Tatsache, dass 40 Patienten der Studienkohorte bereits eine negative Biopsie hatten, erhöht zusätzlich die Anzahl an nicht klinisch relevanten PI-RADS-3-Läsionen ¹⁹⁵.

Die Prävalenz der PI-RADS-4- und -5-Läsionen in der hier vorliegenden Studie betrug 54,8 % (270 von 390 Läsionen), verteilt auf insgesamt 215 Patienten. Von den PI-RADS-4 Läsion waren 31,5 % der Fälle klinisch signifikante Prostatakarzinome, bei PI-RADS-5-Läsion lag dieser Wert bei 62 %. Bereits diese Gegenüberstellung zeigt, dass ein PI-RADS-Score von 4 oder 5 ein starker Prädiktor für das Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms im Vergleich zu einem PI-RADS von 3 in der histopathologischen Analyse ist, was zur Annahme dieser Hypothese führt.

5.3. Die PSA-Dichte erhöht die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms

Die Einbeziehung zusätzlicher klinischer und laborchemischer Parameter kann die Rate an falsch positiven Ergebnissen für PI-RADS-3-Läsionen reduzieren. Wie bei den falsch-positiven Befunden in den PI-RADS-4- und -5-Kategorien hat sich die PSA-Dichte auch bei PI-RADS-3-Läsionen als wertvoller klinischer Indikator erwiesen ¹⁹⁶. Studien zeigen, dass die Integration der PSA-Dichte in den Entscheidungsprozess die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen gezielter bewerten kann ^{197,198} und die Vorhersagegenauigkeit von PI-RADS verbessert ^{199–201}. Die Ergebnisse von Washino et al. werden auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt, wonach ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom bei Patienten mit einem PI-RADS-3 und einer niedrigen PSA-Dichte eher unwahrscheinlich ist ²⁰². Bei den Fällen mit PI-RADS ≥ 3 und einer PSA-Dichte von $<0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$ wurden lediglich 7 klinisch signifikante Karzinome (3,2 %) entdeckt. Betrachtet man ausschließlich PI-RADS-3-Fälle, wurde nach der Prostatektomie lediglich ein Tumor als Karzinom eingestuft.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zudem, dass die Korrelation zwischen dem PI-RADS-Score und dem Gleason-Score durch die Berücksichtigung der PSA-Dichte statistisch signifikant verbessert werden konnte. Bei separater Betrachtung von Zweitläsionen waren 42 % des Korrelationseffekts direkt auf die PSA-Dichte zurückzuführen. Dies legt nahe, dass die PSA-Dichte insbesondere bei Vorhandensein mehrerer Läsionen an prognostischer Aussagekraft gewinnt, während sie bei nur einer Läsion möglicherweise eine geringere Rolle

spielt. Eine gezielte Überprüfung dieses Zusammenhangs in zukünftigen Studien ist erforderlich, da bisher keine Literaturhinweise darauf vorliegen.

Die Hypothese, dass klinische Parameter wie die PSA-Dichte in Kombination mit dem PI-RADS-Score die Vorhersagegenauigkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms signifikant erhöhen, wird durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt. Eine weitere Möglichkeit, das Screening insbesondere bei Patienten mit einem PI-RADS-Score von 3 zu verfeinern und unnötige Biopsien zu vermeiden, ist die Berücksichtigung des Prostata Health Index (PHI). Dieser basiert auf unterschiedlichen Formen des PSA, wurde jedoch in der vorliegenden Studie nicht angewendet ²⁰³.

5.4. Extraprostatische Extension werden in der mpMRT nicht zuverlässig erkannt

Nicht nur bei der Prostatakarzinomdiagnostik, sondern auch bei der Bestimmung der EPE spielt die mpMRT eine bedeutende Rolle ²⁰⁴. Dies beeinflusst direkt das operative Management, da unter Umständen ein aggressiveres Vorgehen erforderlich ist, um tumornegative Resektionsränder zu gewährleisten. Andererseits ist ein solch aggressiverer chirurgischer Ansatz mit einer erhöhten Rate an erektiler Dysfunktion und Inkontinenz verbunden ²⁰⁵.

Die alleinige mpMRT-Bildgebung reicht jedoch nicht aus, um die EPE zuverlässig zu erkennen ⁴⁵ und einige Arbeitsgruppen stellen den diagnostischen Mehrwert infrage ^{206,207}. Eine Meta-Analyse von 45 Studien zur Vorhersagekraft der mpMRT für das Vorhandensein einer EPE ergab eine gepoolte Sensitivität von 57 % und eine Spezifität von 91% ²⁰⁸.

Die Beurteilung der EPE erfolgt meist deskriptiv und umfasst Merkmale wie eine Tumor-Kapsel-Kontaktlänge von mehr als 1,0 cm, irreguläre und spikulierte Kapselausbuchtungen, die Obliteration des rektoprostatistischen Winkels sowie die Asymmetrie des neurovaskulären Bündels ⁸⁹. Das PI-RADS Dokument empfiehlt, diese Merkmale im Befund zu erwähnen, sieht jedoch davon ab, eine quantitative Aussage oder Wahrscheinlichkeit für eine EPE basierend auf einer Kombination dieser Befunde anzugeben. Studien zufolge weisen die Merkmale „Obliteration des rektoprostatistischen Winkels“ und „Asymmetrie des neurovaskulären Bündels“ eine hohe Spezifität von 95-99 % auf, jedoch ist die mit 15-40% Sensitivität gering ^{45,209,210}.

In einer Studie von Merhalivand et al. zeigte sich, dass selbst bei einer deutlich sichtbaren Tumorextension im mpMRT nur in zwei Dritteln der Fälle eine EPE histopathologisch bestätigt wurde ²¹¹. Gatti et al., die an der Etablierung eines EPE-Scores aus den mpMRT-Daten arbeiten, betonen ebenfalls die geringe Sensitivität der sichtbaren Parameter im mpMRT hervor ²¹².

Auch Martini et al. zeigten in ihrer Studie an 3169 Datensätzen, dass die mpMRT in nur 52 % der Fälle eine vorhandene EPE korrekt erkannte ²¹⁵.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit bestand deshalb darin, die diagnostische Qualität der EPE zu bewerten. In der vorliegenden Studie lag die Sensitivität der EPE-Bestimmung bei 55 % und die Spezifität bei 76 %. Der positive prädiktive Wert lag damit lediglich bei 47,8 %. Neben den oben beschriebenen Herausforderungen könnten Gründe für diese vergleichsweise niedrigen Werte auch die Erfahrung der Befunder ²¹³ sowie die Beschränkung auf die Kategorien „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ sein. Der Einsatz einer Likert-Skala hätte die Ergebnisse möglicherweise verbessert ²¹⁴. Zudem können desmoplastische Reaktionen, entzündliche Prozesse sowie bioptisch und traumatisch bedingte Veränderungen zu einer Imitation der EPE führen und somit falsch-positive Beurteilungen verursachen ⁴⁵. Die unterschiedliche Entwicklung der Kapselanatomie in den verschiedenen Abschnitten der Prostata kann ebenfalls die Detektion erschweren. Darüber hinaus kann eine EPE mikroskopisch sein und daher außerhalb des Auflösungsbereichs der mpMRT liegen.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse muss die Hypothese, dass die mpMRT-Befunde mit den Ergebnissen der Prostatektomiepräparate eine hohe Übereinstimmung bei der EPE-Bewertung zeigen, abgelehnt werden.

5.5. Limitationen

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist die Anfälligkeit für potenzielle Verzerrungen, die retrospektiven Designs inhärent sind. Hierzu zählen insbesondere ein Selektionsbias und die Einschränkungen durch einen begrenzten Stichprobenumfang.

Ein weiterer limitierender Faktor war die ausgeprägte Heterogenität des Patientenkollektivs. Dieses setzte sich zusammen aus Biopsie-naiven Patienten, Patienten unter AS bei bekanntem niedrig-malignem Karzinom und solchen mit vorangegangenen negativen Stanzbiopsien.

Ein dritter limitierender Aspekt der Studie war die unterschiedliche Erfahrung der Radiologen, die für die Erstellung der Befunde verantwortlich waren. Während einige wenige Radiologen eine große Anzahl von Fällen beurteilten, hatten die meisten weniger als fünf mpMRT-Aufnahmen bewertet. Inwieweit diese Befundungen kontrolliert wurden, ist nicht dokumentiert. Dies könnte zu einer signifikanten Streuung in den Ergebnissen führen und sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Tumordetektion beeinträchtigen.

Weiterhin wurde die Studie im Zeitraum zwischen April 2019 und Dezember 2020 durchgeführt. Dies folgte kurz nach der Einführung der aktualisierten PI-RADS-Klassifikation v2.1 im März 2019. Es ist daher möglich, dass es zu einer Anwendungsüberlappung mit der

vorherigen Version (v2.0) kam und dass sich die Vertrautheit und Expertise der Radiologen mit der neuen Klassifikation erst allmählich entwickelte.

Ferner wurde die Qualität der Fusionsbiopsie und die histopathologische Auswertung in dieser Arbeit nicht näher betrachtet, ein Aspekt von hoher Relevanz für die Genauigkeit der Diagnose. Die ausschließliche Verwendung der MRT/US-Fusionsbiopsie ohne Vergleich zu anderen MRT-gesteuerten Biopsiemethoden limitierte zudem die Möglichkeit, Unterschiede in der Erkennung von klinisch relevanten Prostatakarzinomen zu analysieren.

Abschließend könnte die Definition eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms, basierend auf einem Gleason-Score von ≥ 7 , ohne Berücksichtigung von Läsionsvolumen und Anzahl positiver Biopsien eine weitere Limitation darstellen. Diese vereinfachte Definition und die Fokussierung auf Biopsieergebnisse statt ausschließlich auf Daten von radikalen Prostatektomien könnte die Einschätzung der klinischen Signifikanz der detektierten Karzinome beeinflussen.

5.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Die mpMRT bietet eine nichtinvasive und patientenschonende Alternative zur TRUS-Biopsie in der Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die retrospektive Auswertung der monozentrischen Daten, die dieser Studie zugrunde liegen, deutet darauf hin, dass die mpMRT, unterstützt durch die Klassifikation nach PI-RADS v2.1, eine ausreichend zuverlässige Diagnostik ermöglicht, die in bestimmten Fällen eine Biopsie ersparen könnte.

Obwohl eine signifikante positive Korrelation zwischen PI-RADS-Score und Gleason-Score aus der Stanzbiopsie nachgewiesen wurde, liegt diese für die Indexläsion mit einem Wert von 0,646 im Bereich eines „hohen“, aber nicht „sehr hohen Zusammenhangs“. Ein wesentlicher Faktor, der die Genauigkeit dieser Korrelation beeinflusst, ist die Variabilität in der radiologischen Erfahrung. Um die Diagnosesicherheit zu verbessern, sollte die Befundung bevorzugt durch qualifizierte und zertifizierte Radiologen mit Spezialisierung auf die Prostata-Radiologie erfolgen.

Die PSA-Dichte stellt einen weiteren zentralen Parameter dar, der insbesondere bei der Bewertung von PI-RADS-3-Läsionen herangezogen werden sollte. Ihre Integration in den Entscheidungsprozess hilft, zwischen verdächtigen und unverdächtigen Befunden zu differenzieren und wird auch von anderen Studien empfohlen ²¹⁶.

In Bezug auf die EPE wurde die Bewertung in dieser Studie gemäß PI-RADS-Katalog durchgeführt. Die ermittelte Sensitivität von 55 % weist jedoch auf die begrenzte diagnostische Genauigkeit der mpMRT hin. Für eine verbesserte EPE-Diagnostik könnten zusätzliche EPE-Modelle oder ergänzende Bewertungssysteme berücksichtigt werden, um eine verlässlichere Grundlage für die präoperative Planung zu schaffen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians* 2021; **71**: 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- 2 Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten-Prostatakrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html (accessed Jul 29, 2024).
- 3 Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 6.2 Kurzfassung, 2021.
- 4 Weinstein IC, Wu X, Hill A, et al. Impact of Magnetic Resonance Imaging Targeting on Pathologic Upgrading and Downgrading at Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2023; **6**: 355–65. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.04.004>.
- 5 Wen J, Liu W, Zhang Y, Shen X. MRI-based radiomics for prediction of extraprostatic extension of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *La radiologia medica* 2024; **129**: 702–11. <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01810-1>.
- 6 Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011; **40**: 565–75. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.05.012>.
- 7 Ryan S, McNicholas M, Eustace SJ. Anatomy for diagnostic imaging. Edinburgh: Elsevier, 2011.
- 8 Kiyoshima K. Anatomical Features of Periprostatic Tissue and its Surroundings: a Histological Analysis of 79 Radical Retropubic Prostatectomy Specimens. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2004; **34**: 463–68. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyh078>.
- 9 Villeirs GM, L.Verstraete K, Neve WJ de, Meerleer GO de. Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiotherapy and Oncology* 2005; **76**: 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.015>.
- 10 Costello AJ, Dowdle BW, Namdarian B, Pedersen J, Murphy DG. Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU International* 2011; **107**: 1210–15. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09711.x>.
- 11 Radiopaedia.org. Radiopaedia.org, 2021.
- 12 McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981; **2**: 35–49. <https://doi.org/10.1002/pros.2990020105>.
- 13 Kayhan A. Multi-parametric MR imaging of transition zone prostate cancer: Imaging features, detection and staging. *WJR* 2010; **2**: 180. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i5.180>.

- 14 Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Normal Central Zone of the Prostate and Central Zone Involvement by Prostate Cancer: Clinical and MR Imaging Implications. *Radiology* 2012; **262**: 894–902. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110663>.
- 15 McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal Distribution of Prostatic Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 1988; **12**: 897–906. <https://doi.org/10.1097/00000478-198812000-00001>.
- 16 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2010; **19**: 1893–907. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>.
- 17 Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *JEGH* 2019; **9**: 217. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>.
- 18 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA A Cancer J Clinicians* 2015; **65**: 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- 19 Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for Prostate Cancer. *JAMA* 2018; **319**: 1901. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.
- 20 Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002; **4 Suppl 5**: S3-S10.
- 21 Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin, 2014.
- 22 Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2011; **6**: e27130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027130>.
- 23 Glover FE, Coffey DS, Douglas LL, et al. THE EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER IN JAMAICA. *Journal of Urology* 1998; **159**: 1984–87. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63220-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63220-8).
- 24 Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Current Opinion in Urology* 2007; **17**: 157–67. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3280eb110f>.
- 25 Sfanos KS, Marzo AM de. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* 2012; **60**: 199–215. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x>.
- 26 Nieder C, Haukland E, Pawinski A, Dalhaug A. Pathologic fracture and metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Urol* 2010; **10**. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-10-23>.
- 27 Suzman DL, Boikos SA, Carducci MA. Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; **33**: 619–28. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9480-2>.
- 28 Wang G, Di Zhao, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018; **32**: 1105–40. <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>.
- 29 Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; **70**: 235–53. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920701\)70:1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920701)70:1).

- 30 Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. *RadioGraphics* 2011; **31**: 677–703. <https://doi.org/10.1148/rg.313105139>.
- 31 Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology* 2000; **31**: 578–83. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>.
- 32 Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol* 1997; **10**: 612–29.
- 33 Rübben H, ed. Uroonkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- 34 Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology* 2004; **17**: 360–79. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800053>.
- 35 Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1295–99.
- 36 Ynalvez LA, Kosarek CD, Kerr PS, et al. Atypical small acinar proliferation at index prostate biopsy: rethinking the re-biopsy paradigm. *Int Urol Nephrol* 2018; **50**: 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1714-8>.
- 37 Adamczyk P, Wolski Z, Butkiewicz R, Nussbeutel J, Drewa T. Significance of atypical small acinar proliferation and extensive high-grade prostatic intraepithelial neoplasm in clinical practice. *Cent European J Urol* 2014; **67**: 136–41. <https://doi.org/10.5173/ceju.2014.02.art4>.
- 38 O'Connor E, Dowling C, Casey M, O'Connor D, McHale T. Implications of a diagnosis of atypical small acinar proliferation (ASAP) and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on prostate biopsy: a 5-year follow-up study. *Ir J Med Sci* 2022; **191**: 2035–40. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02854-2>.
- 39 Da Silva Júnior MM, Matheus WE, Garcia PV, et al. Characterization of reactive stroma in prostate cancer: involvement of growth factors, metalloproteinase matrix, sexual hormones receptors and prostatic stem cells. *Int. braz j urol.* 2015; **41**: 849–58. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0355>.
- 40 Shieh AC, Guler E, Ojili V, et al. Extraprostatic extension in prostate cancer: primer for radiologists. *Abdom Radiol (NY)* 2020; **45**: 4040–51. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02555-x>.
- 41 Bonkhoff H. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Der Pathologe* 2005; **26**: 433–43.
- 42 Jeong BC, Chalfin HJ, Lee SB, et al. The Relationship Between the Extent of Extraprostatic Extension and Survival Following Radical Prostatectomy. *European Urology* 2015; **67**: 342–46. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.06.015>.

- 43 Mikel Hubanks J, Boorjian SA, Frank I, et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014; **32**: 26.e1-26.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.09.002>.
- 44 Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al. Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Contemporary Update. *European Urology* 2014; **65**: 303–13. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.039>.
- 45 Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, et al. A Grading System for the Assessment of Risk of Extraprostatic Extension of Prostate Cancer at Multiparametric MRI. *Radiology* 2019; **290**: 709–19. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181278>.
- 46 Somford DM, Hamoen EH, Fütterer JJ, et al. The Predictive Value of Endorectal 3 Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Extraprostatic Extension in Patients with Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2013; **190**: 1728–34. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.021>.
- 47 Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer. *Urology* 2007; **69**: 1170–75. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.054>.
- 48 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; **58**: 843–48. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01441-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01441-8).
- 49 National Cancer Institute. Exam, Digital Rectal. <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7136> (accessed Jul 31, 2024).
- 50 Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2016; **40**: 244–52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.
- 51 Meeks JJ, Loeb S, Helfand BT, Kan D, Smith ND, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancers Detected at Prostate Specific Antigen Levels Less Than 2.5 ng/ml. *Journal of Urology* 2009; **181**: 2515–19. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.102>.
- 52 Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2023; **6**: 566–73. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.09.008>.
- 53 David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/> (accessed Jul 29, 2024).

- 54 Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN: A DECADE OF DISCOVERY-WHAT WE HAVE LEARNED AND WHERE WE ARE GOING. *Journal of Urology* 1999; **162**: 293–306. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68543-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68543-6).
- 55 Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie: Das Lehrbuch. München: Urban und Fischer/Elsevier, 2019.
- 56 Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet Oncology* 2014; **15**: e484-e492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70211-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70211-6).
- 57 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; **270**: 860–64.
- 58 Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of Common Medications on Serum Total Prostate-Specific Antigen Levels: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *JCO* 2010; **28**: 3951–57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.9406>.
- 59 Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The Influence of Statin Medications on Prostate-specific Antigen Levels. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2008; **100**: 1511–18. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn362>.
- 60 Mondul AM, Selvin E, Marzo AM de, Freedland SJ, Platz EA. Statin drugs, serum cholesterol, and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Cancer Causes Control* 2010; **21**: 671–78. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9494-9>.
- 61 Singer EA, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen. *Cancer* 2008; **113**: 2053–57. <https://doi.org/10.1002/cncr.23806>.
- 62 Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 1993; **22**: 31–37. <https://doi.org/10.1002/pros.2990220105>.
- 63 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2239–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
- 64 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakrebscreening mittels PSA-Test. Köln, 2020.
- 65 Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol.* 2016; **39**: 97–106. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>.
- 66 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *European Urology* 2014; **65**: 124–37. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>.

- 67 Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; **17**: 40–46. <https://doi.org/10.1038/pcan.2013.43>.
- 68 Kongnyuy M, George AK, Rastinehad AR, Pinto PA. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy: Review of Technology, Techniques, and Outcomes. *Curr Urol Rep* 2016; **17**. <https://doi.org/10.1007/s11934-016-0589-z>.
- 69 Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2015; **68**: 438–50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>.
- 70 Schouten MG, van der Leest M, Pokorny M, et al. Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men? *European Urology* 2017; **71**: 896–903. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.006>.
- 71 Bjurlin MA, Taneja SS. Standards for prostate biopsy. *Current Opinion in Urology* 2014; **24**: 155–61. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000031>.
- 72 Bul M, Zhu X, Rannikko A, et al. Radical Prostatectomy for Low-Risk Prostate Cancer Following Initial Active Surveillance: Results From a Prospective Observational Study. *European Urology* 2012; **62**: 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.002>.
- 73 Quintana L, Ward A, Gerrin SJ, et al. Gleason Misclassification Rate Is Independent of Number of Biopsy Cores in Systematic Biopsy. *Urology* 2016; **91**: 143–49. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.12.089>.
- 74 Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 2017; **389**: 815–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- 75 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1767–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>.
- 76 Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and Overtreatment of Prostate Cancer. *European Urology* 2014; **65**: 1046–55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.062>.
- 77 Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologist. *Human Pathology* 2001; **32**: 81–88. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.21135>.

- 78 Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* 2004; **17**: 292–306. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054>.
- 79 Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay D. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *CUAJ* 2012; **6**. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11224>.
- 80 Isbarn H, Briganti A, Visschere PJL de, et al. Systematic ultrasound-guided saturation and template biopsy of the prostate: indications and advantages of extended sampling. *Arch Esp Urol* 2015; **68**: 296–306.
- 81 Jiang X, Zhu S, Feng G, et al. Is an Initial Saturation Prostate Biopsy Scheme Better than an Extended Scheme for Detection of Prostate Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2013; **63**: 1031–39. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.035>.
- 82 Radtke JP, Kuru TH, Bonekamp D, et al. Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; **19**: 283–91. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.16>.
- 83 Berger AP, GOZZI C, STEINER H, et al. COMPLICATION RATE OF TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY: A COMPARISON AMONG 3 PROTOCOLS WITH 6, 10 AND 15 CORES. *Journal of Urology* 2004; **171**: 1478–81. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000116449.01186.f7>.
- 84 Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *European Urology* 2013; **64**: 876–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049>.
- 85 Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, et al. THE RISK OF FINDING FOCAL CANCER (LESS THAN 3 MM) REMAINS HIGH ON RE-BIOPSY OF PATIENTS WITH PERSISTENTLY INCREASED PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN BUT THE CLINICAL SIGNIFICANCE IS QUESTIONABLE. *Journal of Urology* 2004; **171**: 1500–03. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000118052.59597.83>.
- 86 Lee DH, Koo KC, Lee SH, et al. Analysis of different tumor volume thresholds of insignificant prostate cancer and their implications for active surveillance patient selection and monitoring. *Prostate International* 2014; **2**: 76–81. <https://doi.org/10.12954/PI.14044>.
- 87 Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *European Urology* 2017; **71**: 267–73. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.039>.

- 88 Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 2019; **74**: 135–45.
<https://doi.org/10.1111/his.13712>.
- 89 Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *European Urology* 2019; **76**: 340–51.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>.
- 90 NIH National Cancer Institute. Prostate Cancer Morphology & Grade | SEER Training Modules (accessed Sep 10, 2024).
- 91 Susani M, Kenner L, Culig Z. Diagnostik des Prostatakarzinoms : Konventionelle und molekular- bzw. zellbiologische Methoden. *Pathologe* 2009; **30 Suppl 2**: 154–57.
<https://doi.org/10.1007/s00292-009-1213-5>.
- 92 Schlemmer H-P. Prostatakarzinom. *Radiologe* 2008; **48**: 45–51.
<https://doi.org/10.1007/s00117-007-1555-z>.
- 93 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018; **379**: 2319–29.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.
- 94 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1415–24.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- 95 Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 2021; **79**: 243–62.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- 96 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1320–28.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>.
- 97 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 2010.
- 98 Grignon DJ, Sakr WA. Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues? *Cancer* 1996; **78**: 337–40. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960715\)78:2<337::AID-CNCR23>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2<337::AID-CNCR23>3.0.CO;2-W).
- 99 Herden J, Heidenreich A, Weißbach L. TNM-Klassifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Urologe* 2016; **55**: 1564–72. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0264-5>.
- 100 Heuveling J. Klassifikation des Krankheitsstadiums.
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen->

krebs/krebsarten/prostatakrebs/klassifikation-des-krankheitsstadiums.html (accessed Jul 31, 2024).

- 101 Wittekind C. TNM. Klassifikation Maligner Tumoren. Weinheim: John Wiley & Sons Incorporated, 2017.
- 102 Sorokin I, Mian B. Risk calculators and updated tools to select and plan a repeat biopsy for prostate cancer detection. *Asian J Androl* 2015; **17**: 864.
<https://doi.org/10.4103/1008-682X.156859>.
- 103 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–74.
<https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
- 104 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *Journal of Urology* 2007; **177**: 2106–31.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.003>.
- 105 Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *European Urology* 2015; **68**: 139–46.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.010>.
- 106 Sivaraman A, Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer—Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol* 2017; **8**: 160–68.
<https://doi.org/10.1007/s13193-016-0584-3>.
- 107 Narayan VM. A critical appraisal of biomarkers in prostate cancer. *World J Urol* 2020; **38**: 547–54. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02759-x>.
- 108 Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, et al. Initial Prostate Biopsy: Development and Internal Validation of a Biopsy-specific Nomogram Based on the Prostate Cancer Antigen 3 Assay. *European Urology* 2013; **63**: 201–09.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.030>.
- 109 Felker ER, Margolis DJ, Nassiri N, Marks LS. Prostate cancer risk stratification with magnetic resonance imaging. *Urol Oncol* 2016; **34**: 311–19.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.03.001>.
- 110 Mehralivand S, Shih JH, Rais-Bahrami S, et al. A Magnetic Resonance Imaging–Based Prediction Model for Prostate Biopsy Risk Stratification. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 678.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5667>.
- 111 Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology* 2019; **76**: 43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.

- 112 Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer—Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *European Urology* 2017; **72**: 888–96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.039>.
- 113 van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RC, Barentsz JO, Roobol MJ. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *European Urology* 2021; **79**: 327–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.010>.
- 114 Arsov C, Albers P, Herkommer K, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men—Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer* 2022; **150**: 1861–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.33940>.
- 115 Auvinen A, Rannikko A, Taari K, et al. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen): study design and rationale. *Eur J Epidemiol* 2017; **32**: 521–27. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0292-5>.
- 116 Pokorný MR, Rooij M de, Duncan E, et al. Prospective Study of Diagnostic Accuracy Comparing Prostate Cancer Detection by Transrectal Ultrasound–Guided Biopsy Versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with Subsequent MR-guided Biopsy in Men Without Previous Prostate Biopsies. *European Urology* 2014; **66**: 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.002>.
- 117 Becerra MF, Alameddine M, Zucker I, et al. Performance of Multiparametric MRI of the Prostate in Biopsy Naïve Men: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Urology* 2020; **146**: 189–95. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.06.102>.
- 118 Klotz L, Pond G, Loblaw A, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *European Urology* 2020; **77**: 311–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.007>.
- 119 Kryvenko ON, Carter HB, Trock BJ, Epstein JI. Biopsy Criteria for Determining Appropriateness for Active Surveillance in the Modern Era. *Urology* 2014; **83**: 869–74. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.12.054>.
- 120 Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med* 2022; **387**: 2126–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209454>.
- 121 Morlacco A, Sharma V, Viers BR, et al. The Incremental Role of Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Staging before Radical Prostatectomy. *European Urology* 2017; **71**: 701–04. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.015>.

- 122 McClure TD, Margolis DJA, Reiter RE, et al. Use of MR Imaging to Determine Preservation of the Neurovascular Bundles at Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Radiology* 2012; **262**: 874–83. <https://doi.org/10.1148/radiol.11103504>.
- 123 Park BH, Jeon HG, Jeong BC, et al. Influence of Magnetic Resonance Imaging in the Decision to Preserve or Resect Neurovascular Bundles at Robotic Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Journal of Urology* 2014; **192**: 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.005>.
- 124 Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. MRI Displays the Prostatic Cancer Anatomy and Improves the Bundles Management Before Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of Endourology* 2018; **32**: 315–21. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0701>.
- 125 Petralia G, Musi G, Padhani AR, et al. Robot-assisted Radical Prostatectomy: Multiparametric MR Imaging–directed Intraoperative Frozen-Section Analysis to Reduce the Rate of Positive Surgical Margins. *Radiology* 2015; **274**: 434–44. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140044>.
- 126 Kundra V, Silverman PM, Matin SF, Choi H. Imaging in Oncology from The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Diagnosis, Staging, and Surveillance of Prostate Cancer. *American Journal of Roentgenology* 2007; **189**: 830–44. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2011>.
- 127 Caglic I, Kovac V, Barrett T. Multiparametric MRI - local staging of prostate cancer and beyond. *Radiology and Oncology* 2019; **53**: 159–70. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0021>.
- 128 Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition Zone Prostate Cancers: Features, Detection, Localization, and Staging at Endorectal MR Imaging. *Radiology* 2006; **239**: 784–92. <https://doi.org/10.1148/radiol.2392050949>.
- 129 Janus C, Lippert M. Benign prostatic hyperplasia: Appearance on magnetic resonance imaging. *Urology* 1992; **40**: 539–41. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90411-O](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90411-O).
- 130 van Luijckelaar A, Bomers J, Fütterer J. A comparison of magnetic resonance imaging techniques used to secure biopsies in prostate cancer patients. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2019; **19**: 705–16. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1641086>.
- 131 Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambrock T, et al. Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging. *Radiology* 2011; **261**: 46–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.11091822>.
- 132 Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective. *Radiology* 2007; **243**: 28–53. <https://doi.org/10.1148/radiol.2431030580>.

- 133 Verma S, Rajesh A. A Clinically Relevant Approach to Imaging Prostate Cancer: Self-Assessment Module. *American Journal of Roentgenology* 2011; **196**: S11-S14.
<https://doi.org/10.2214/AJR.10.7295>.
- 134 Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, et al. Optimization of Prostate Biopsy: the Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Detection, Localization and Risk Assessment. *Journal of Urology* 2014; **192**: 648–58.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.03.117>.
- 135 Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of Prostate Cancer Using 3T MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2006; **30**: 7–11.
<https://doi.org/10.1097/01.rct.0000185384.27765.09>.
- 136 Röthke M, Blondin D, Schlemmer H-P, Franiel T. PI-RADS-Klassifikation: Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. *Fortschr Röntgenstr* 2013; **185**: 253–61. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330270>.
- 137 Cabarrus MC, Westphalen AC. Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate—a basic tutorial. *Transl. Androl. Urol.* 2017; **6**: 376–86.
<https://doi.org/10.21037/tau.2017.01.06>.
- 138 Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics* 2009; **29**: 1797–810. <https://doi.org/10.1148/rg.296095521>.
- 139 Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *Magnetic Resonance Imaging* 2005; **21**: 258–62.
<https://doi.org/10.1002/jmri.20251>.
- 140 Zelhof B, Pickles M, Liney G, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU International* 2009; **103**: 883–88.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08130.x>.
- 141 Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; **21**: 616–26.
<https://doi.org/10.1007/s00330-010-2037-7>.
- 142 Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, et al. Evaluation of Normal Prostate Tissue, Chronic Prostatitis, and Prostate Cancer by Quantitative Perfusion Analysis Using a Dynamic Contrast-Enhanced Inversion-Prepared Dual-Contrast Gradient Echo Sequence. *Investigative Radiology* 2008; **43**: 481–87.
<https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31816b2f63>.
- 143 Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; **22**: 746–57. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2377-y>.
- 144 Asbach P, Haas M, Hamm B. MRT der Prostata. *Der Radiologe* 2015; **55**: 1088–96.
<https://doi.org/10.1007/s00117-015-0035-0>.

- 145 Barrett T, Rajesh A, Rosenkrantz AB, Choyke PL, Turkbey B. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. *Clinical Radiology* 2019; **74**: 841–52. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.019>.
- 146 European Association of Urology. Prostate Cancer Guidelines. Arnheim, Niederlande: EAU Guidelines Office, 2024.
- 147 Agrotis G, van Loenhout R, Zijta F, Smithuis R, Schoots IG. The Radiology Assistant : Prostate Cancer - PI-RADS v2.1. <https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2-1> (accessed Sep 13, 2024).
- 148 Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, et al. Comparative Analysis of Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy with Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Guidance. *Journal of Urology* 2015; **193**: 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.098>.
- 149 Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic Resonance Imaging–Transtectal Ultrasound Image-fusion Biopsies Accurately Characterize the Index Tumor: Correlation with Step-sectioned Radical Prostatectomy Specimens in 135 Patients. *European Urology* 2015; **67**: 787–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.077>.
- 150 Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, et al. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int* 2015; **115**: 50–57. <https://doi.org/10.1111/bju.12690>.
- 151 Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI–Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy for Index Tumor Detection: Correlation with Radical Prostatectomy Specimen. *European Urology* 2016; **70**: 846–53. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.052>.
- 152 Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion–guided prostate biopsy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014; **32**: 903–11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.08.006>.
- 153 Jager A, Vilanova JC, Michi M, Wijkstra H, Oddens JR. The challenge of prostate biopsy guidance in the era of mpMRI detected lesion: ultrasound-guided versus in-bore biopsy. *Br J Radiol* 2022; **95**: 20210363. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210363>.
- 154 Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, et al. Comparative Effectiveness of Targeted Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Software and Visual Targeting: a Prospective Study. *Journal of Urology* 2016; **196**: 697–702. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.149>.
- 155 Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A Prospective, Blinded Comparison of Magnetic Resonance (MR) Imaging–Ultrasound Fusion and Visual Estimation in the

- Performance of MR-targeted Prostate Biopsy: The PROFUS Trial. *European Urology* 2014; **66**: 343–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.048>.
- 156 Warlick C, Futterer J, Maruf M, et al. Beyond transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: available techniques and approaches. *World J Urol* 2019; **37**: 419–27. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2374-8>.
- 157 Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *European Urology* 2017; **71**: 517–31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.041>.
- 158 Arsov C, Rabenalt R, Quentin M, et al. Comparison of patient comfort between MR-guided in-bore and MRI/ultrasound fusion-guided prostate biopsies within a prospective randomized trial. *World J Urol* 2016; **34**: 215–20. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1612-6>.
- 159 Baco E, Rud E, Ukimura O, et al. Effect of targeted biopsy guided by elastic image fusion of MRI with 3D-TRUS on diagnosis of anterior prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014; **32**: 1300–07. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.07.014>.
- 160 Raskolnikov D, Rais-Bahrami S, George AK, et al. The Role of Image Guided Biopsy Targeting in Patients with Atypical Small Acinar Proliferation. *Journal of Urology* 2015; **193**: 473–78. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.083>.
- 161 Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *European Urology* 2017; **71**: 353–65. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.004>.
- 162 Penzkofer T, Tuncali K, Fedorov A, et al. Transperineal In-Bore 3-T MR Imaging-guided Prostate Biopsy: A Prospective Clinical Observational Study. *Radiology* 2015; **274**: 170–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140221>.
- 163 Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European Urology* 2015; **68**: 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.026>.
- 164 Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology* 2019; **20**: 100–09. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2).

- 165 Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol* 2019; **37**: 243–51.
<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2399-z>.
- 166 Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation Versus Initial Treatment for Men With Localized, Low-Risk Prostate Cancer. *Ann Intern Med* 2013; **158**: 853.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00002>.
- 167 HULL GW, RABBANI F, ABBAS F, WHEELER TM, KATTAN MW, Scardino PT. CANCER CONTROL WITH RADICAL PROSTATECTOMY ALONE IN 1,000 CONSECUTIVE PATIENTS. *Journal of Urology* 2002; **167**: 528–34.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)69079-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)69079-7).
- 168 Potosky AL. Health Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: Results From the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; **92**: 1582–92. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.19.1582>.
- 169 Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012; **16**. <https://doi.org/10.3310/hta16410>.
- 170 Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized Comparison Between Laparoscopic and Robot-Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *The Journal of Sexual Medicine* 2011; **8**: 1503–12.
<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02215.x>.
- 171 Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU International* 2017; **119**: 896–904.
<https://doi.org/10.1111/bju.13766>.
- 172 Berges R, Oelke M. Age-stratified normal values for prostate volume, PSA, maximum urinary flow rate, IPSS, and other LUTS/BPH indicators in the German male community-dwelling population aged 50 years or older. *World J Urol* 2011; **29**: 171–78.
<https://doi.org/10.1007/s00345-010-0638-z>.
- 173 Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *Journal of Urology* 2022; **208**: 10–18.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002757>.
- 174 Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSV2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; **25**: 256–63.
<https://doi.org/10.1038/s41391-021-00417-1>.

- 175 Rajwa P, Pradere B, Quhal F, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2021; **80**: 549–63.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.05.001>.
- 176 Hettiarachchi D, Geraghty R, Rice P, et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. *European Urology Oncology* 2021; **4**: 426–36. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.09.002>.
- 177 Baccaglini W, Glina FA, Pazeto CL, et al. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2021; **19**: 3-11.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2020.06.008>.
- 178 Moldovan PC, van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *European Urology* 2017; **72**: 250–66.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.026>.
- 179 Schlender M, Schäfer R, Selberg L, eds. Nutzen der Labormedizin in der Schweiz. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer, 2023.
- 180 Ageeli W, Soha N, Zhang X, et al. Preoperative imaging accuracy in size determination of prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically localised disease. *Insights Imaging* 2023; **14**: 105. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01450-5>.
- 181 Bratan F, Melodelima C, Souchon R, et al. How accurate is multiparametric MR imaging in evaluation of prostate cancer volume? *Radiology* 2015; **275**: 144–54.
<https://doi.org/10.1148/radiol.14140524>.
- 182 Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016; **26**: 1606–12.
<https://doi.org/10.1007/s00330-015-4015-6>.
- 183 Hong SK, Song SH, Kim HJ, Lee HS, Nam JH, Lee SB. Temporal changes of PIRADS scoring by radiologists and correlation to radical prostatectomy pathological outcomes. *Prostate International* 2022; **10**: 188–93.
<https://doi.org/10.1016/j.pnil.2022.07.001>.
- 184 Kızılay F, Çelik S, Sözen S, et al. Correlation of Prostate-Imaging Reporting and Data Scoring System scoring on multiparametric prostate magnetic resonance imaging with

- histopathological factors in radical prostatectomy material in Turkish prostate cancer patients: a multicenter study of the Urooncology Association. *Prostate International* 2020; **8**: 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2020.01.001>.
- 185 Wang Y, Chen X, Liu K, et al. Predictive Factors for Gleason Score Upgrading in Patients with Prostate Cancer after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2023; **107**: 460–79. <https://doi.org/10.1159/000528873>.
- 186 Yilmaz EC, Lin Y, Belue MJ, et al. PI-RADS Version 2.0 Versus Version 2.1: Comparison of Prostate Cancer Gleason Grade Upgrade and Downgrade Rates From MRI-Targeted Biopsy to Radical Prostatectomy. *American Journal of Roentgenology* 2024; **222**: e2329964. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.29964>.
- 187 Doblhammer S, Kinger P, Starmuehler M, et al. A comprehensive comparison between mpMRI of the prostate, MR-US fusion biopsy and whole mount histopathology. *World J Urol* 2023; **41**: 1055–60. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04339-6>.
- 188 Schlenker B, Apfelbeck M, Armbruster M, Chaloupka M, Stief CG, Clevert D-A. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; **71**: 165–70. <https://doi.org/10.3233/CH-189407>.
- 189 Araújo D, Gromicho A, Dias J, et al. Predictors of prostate cancer detection in MRI PI-RADS 3 lesions - Reality of a tertiary center. *Arch Ital Urol Androl* 2023; **95**: 11830. <https://doi.org/10.4081/aiua.2023.11830>.
- 190 Oerther B, Nedelcu A, Engel H, et al. Update on PI-RADS Version 2.1 Diagnostic Performance Benchmarks for Prostate MRI: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2024; **312**: e233337. <https://doi.org/10.1148/radiol.233337>.
- 191 Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2020; **6**: 463–78. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.06.014>.
- 192 Abreu-Gomez J, Lim C, Haider MA. Contemporary Approach to Prostate Imaging and Data Reporting System Score 3 Lesions. *Radiol Clin North Am* 2024; **62**: 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2023.06.008>.
- 193 American College of Radiology. PI-RADS. Prostate imaging reporting and data system version 2.1, 2019.
- 194 Costa DN, Jia L, Subramanian N, et al. Prospective PI-RADS v2.1 Atypical Benign Prostatic Hyperplasia Nodules With Marked Restricted Diffusion: Detection of Clinically Significant Prostate Cancer on Multiparametric MRI. *American Journal of Roentgenology* 2021; **217**: 395–403. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24370>.

- 195 Schoots IG. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl. Androl. Urol.* 2018; **7**: 70–82.
<https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.31>.
- 196 Stevens E, Truong M, Bullen JA, Ward RD, Purysko AS, Klein EA. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol* 2020; **38**: 846.e9-846.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.05.024>.
- 197 Blondin D, Quentin M, Schimmöller L, eds. Prostata-MRT und MRT-gestützte Biopsie. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG, 2020.
- 198 Yadav K, Sureka B, Elhence P, et al. Can combined multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate and prostate-specific antigen density improve the detection of clinically significant prostate cancer: A prospective single-center cross-sectional study. *J Cancer Res Ther* 2021; **17**: 372–78.
https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_216_20.
- 199 Ajami T, Han S, Porto JG, et al. Molecular and diffusion features for identification of clinically significant prostate cancer in PI-RADS 3 lesions. *Urol Oncol* 2024; **42**: 370.e9-370.e14. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.05.025>.
- 200 Hrubá T, Kubas V, Franko M, Baláž V, Spurný M, Mištinová JP. Precision in prostate cancer detection: integrating prostate-specific antigen density (PSAD) and the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) to provide additional risk stratification for a more accurate diagnostic decision. *Ir J Med Sci* 2024. <https://doi.org/10.1007/s11845-024-03771-w>.
- 201 Mjaess G, Haddad L, Jabbour T, et al. Refining clinically relevant cut-offs of prostate specific antigen density for risk stratification in patients with PI-RADS 3 lesions. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41391-024-00872-6>.
- 202 Washino S, Okochi T, Saito K, 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 naïve patients. *BJU International* 2017; **119**: 225–33.
<https://doi.org/10.1111/bju.13465>.
- 203 Fan Y-H, Pan P-H, Cheng W-M, et al. The Prostate Health Index aids multiparametric MRI in diagnosing significant prostate cancer. *Sci Rep* 2021; **11**: 1286.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-78428-6>.
- 204 Asfuroğlu U, Asfuroğlu BB, Özer H, et al. Which one is better for predicting extraprostatic extension on multiparametric MRI: ESUR score, Likert scale, tumor contact length, or EPE grade? *Eur J Radiol* 2022; **149**: 110228.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110228>.

- 205 Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007; **69**: 1170–75.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.054>.
- 206 Jansen BHE, Nieuwenhuijzen JA, Oprea-Lager DE, et al. Adding multiparametric MRI to the MSKCC and Partin nomograms for primary prostate cancer: Improving local tumor staging? *Urol Oncol* 2019; **37**: 181.e1-181.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.026>.
- 207 Weaver JK, Kim EH, Vetter JM, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging Provides Limited Incremental Value Over the Memorial Sloan Kettering Cancer Center Preradical Prostatectomy Nomogram. *Urology* 2018; **113**: 119–28.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.10.051>.
- 208 Rooij M de, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European Urology* 2016; **70**: 233–45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>.
- 209 Park KJ, Kim M-H, Kim JK. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. *Radiology* 2020; **296**: 87–95. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192133>.
- 210 Rosenkrantz AB, Shanbhogue AK, Wang A, Kong MX, Babb JS, Taneja SS. Length of capsular contact for diagnosing extraprostatic extension on prostate MRI: Assessment at an optimal threshold. *Magnetic Resonance Imaging* 2016; **43**: 990–97.
<https://doi.org/10.1002/jmri.25040>.
- 211 Schirò S, Milanese G, Maddalo M, et al. MR-based simplified extraprostatic extension evaluation: comparison of performances of different predictive models. *Eur Radiol* 2023; **33**: 2975–84. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09240-1>.
- 212 Gatti M, Faletti R, Gentile F, et al. mEPE-score: a comprehensive grading system for predicting pathologic extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2022; **32**: 4942–53.
<https://doi.org/10.1007/s00330-022-08595-9>.
- 213 Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen H-N, KATTAN MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004; **232**: 140–46.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2321031254>.
- 214 Costa DN, Passoni NM, Leyendecker JR, et al. Diagnostic Utility of a Likert Scale Versus Qualitative Descriptors and Length of Capsular Contact for Determining Extraprostatic Tumor Extension at Multiparametric Prostate MRI. *American Journal of Roentgenology* 2018; **210**: 1066–72. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18849>.

- 215 Martini A, Wever L, Soeterik TFW, et al. An updated model for predicting side-specific extraprostatic extension in the era of MRI-targeted biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2024; **27**: 520–24. <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00776-x>.
- 216 Haj-Mirzaian A, Burk KS, Lacson R, et al. Magnetic Resonance Imaging, Clinical, and Biopsy Findings in Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024; **7**: e244258. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4258>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Topografische Anatomie der Prostata ¹⁰	12
Abbildung 2: Mikroskopische Anatomie der Prostata ¹¹	13
Abbildung 3: Illustration einer digital-rektalen Untersuchung ⁴⁹	16
Abbildung 4: Schematische Zeichnung des Gleason-Grading-Systems ⁹⁰	19
Abbildung 5: Bewertung der mpMRT-Bilder für die Festsetzung des PI-RADS-Scores ¹⁴⁷	28
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten	37
Abbildung 7: Verteilung des Biopsie-Status	38
Abbildung 8: Verteilung der PSA-Werte	38
Abbildung 9: Indikation für die Durchführung einer multiparametrischen Magnetresonanztomografie	39
Abbildung 10: Prostatavolumina in der Studiengruppe	40
Abbildung 11: PSA-Dichte in der Studiengruppe	41
Abbildung 12: Läsionen nach PI-RADS-Kategorie	42
Abbildung 13: Zonale Verteilung der Läsionen.....	43
Abbildung 14: Größenverteilung der Läsionen	44
Abbildung 15: Bewertung der gezielten Fusionsbiopsien mit einem PI-RADS ≥ 3 nach Gleason	45
Abbildung 16: Gleason-Scores der in der systematischen Biopsie gefundenen klinisch relevanten Läsionen	46
Abbildung 17: Befundung nach PI-RADS v2.1 ¹⁴⁷	84
Abbildung 18: Sektorenkarte PI-RADS v2.1 ¹⁹³	85

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason-Grad-Gruppen gemäß der International Society of Urological Pathology (ISUP) ⁵⁰	20
Tabelle 2: Bewertung der Prostatatumoren gemäß des Tumor-Node-Metastasis-Systems ¹⁰⁰	21
Tabelle 3: UICC-Stadien ¹⁰¹	22
Tabelle 4: D'Amico-Risikostratifizierung bei einem lokalisierten Prostatakarzinom ¹⁰³	23
Tabelle 5: PI-RADIS Bewertungskategorien ¹⁴⁴	27
Tabelle 6: Gegenüberstellung des PI-RADS Scores und des Gleason-Scores nach der gezielten Stanzbiopsie der 210 suspekten Läsionen	45
Tabelle 7: Gegenüberstellung des PI-RADS Scores und des Gleason-Scores nach der gezielten Stanzbiopsie der Zweitläsionen.	48
Tabelle 8: Gegenüberstellung von extraprostatatischen Extensionen im MRT mit dem Pathologiebefund nach Prostatektomie	49
Tabelle 9: Korrelation zwischen PI-RADS und Gleason-Score	49
Tabelle 10: Anzahl an Fällen, die der einzelne Befunder anhand der mpMRT-Aufnahmen bewertet hat.....	51
Tabelle 11: Veränderung der Spearman-Korrelationen zwischen PI-RADS und Gleason-Score in Abhängigkeit von der Routine der Befunder	51
Tabelle 12: Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der mpMRT-Befundung	52
Tabelle 13: Technische Parameter der MR-Bildgebung	64

7.3. mpMRT-Bildgebung und Befundung

Die technischen Parameter der mpMRT-Bildgebung sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

- T2-gewichtete (T2w) hochauflösende axiale, sagittale und koronare Sequenzen zur morphologischen Darstellung der Prostata und des umgebenden Gewebes.
- Axiale hochauflösende Diffusionsmessung (DWI) zur Messung der Zelldichte.
- Native koronare T1-Wichtung (T1w) zur Übersicht des gesamten Beckens von der Aortenbifurkation bis zum Beckenboden, mit Fokus auf die Beurteilung von Knochen, Lymphknoten und der Prostata.
- Gadolinium-basierte, 3-dimensionale, dynamische und kontrastmittelgestützte T1-gewichtete (3D-DCE) Sequenz in axialer Ausrichtung zur Beurteilung der Gewebedurchblutung. Diese Sequenz wurde mit intravenöser Applikation von Dotarem® (Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) oder Clariscan™ (GE Healthcare, Chicago, USA) in einer Dosierung von 0,2 ml/kg Körpergewicht durchgeführt.

Tabelle 13: Technische Parameter der MR-Bildgebung

Sequenzen	Pulssequenz	TR (ms)	TE (ms)	F A (°)	FOV (cm)	ACQmatrix	Anzahl der Schichten	Schichtdicke [mm]
DWI-axial, s/mm ² , b= 0, 800, 1400	EPI	3000 - 6000	60-90	90	20-22	128x128	16-20	3-4
T2w-sagittal	TSE oder FSE	4000 - 5000	120	-	18-20	320x320	12-15	3-4
T2w-coronar	TSE oder FSE	4000 - 6000	100-120	-	18-20	256x256 oder 320x320	12-16	3-4
T2w-coronar	TSE oder FSE	4000 - 6000	100-120	-	18-20	256x256 oder 320x320	12-16	3-4
T1w-coronar	TSE oder FSE	450-700	10-25	-	18-20	256x256 oder 320x320	12-16	3-4
3D-DCE-axial	3D Gradientenecho-Sequenz	3-4,5	1-2	10-15	20-24	320x320	16-24	3-4

FOV: Field of View; Daten gesammelt aus den einzelnen mpMRT-Aufnahmen

Die Bestimmung des Prostatavolumens erfolgte durch Messung des maximalen axialen laterolateralen Durchmessers in der Transversalebene und der maximalen kraniokaudalen

Ausdehnung in der sagittalen Ebene. Für die Volumenberechnung wurde die anatomische T2-gewichtete Sequenz verwendet und das Volumen in ml mit der Formel (Länge x Breite x Höhe/0,52) berechnet. Anschließend wurde die PSA-Dichte ermittelt, indem der Gesamt-PSA-Wertes durch das Prostatavolumen dividiert und das Ergebnis in ng/ml/cm^3 angegeben wurde.

Läsionen wurden nach ihrer Lage in der PZ oder TZ klassifiziert und anhand der T2w- oder DWI-Bilder mit einem Score von 1 bis 5 bewertet. Bei unklaren Befunden (Score 3) in der PZ wurde die DCE-Wichtung zur weiteren Einstufung herangezogen (Abbildung 17).

Erreichte eine Läsion in der DWI einen Score von 5, wurde der Gesamtscore in der TZ auf 4 hochgestuft. Dasselbe galt bei Läsionen in der PZ mit auffälligem Kontrastmittel-Enhancement aufweist. Bei einer Wertung von ≤ 4 in der DWI beziehungsweise einer unauffälligen DCE-Wichtung verblieb der Gesamtscore bei 3. Wenn eine Läsion in der TZ einen Score von 2 aufwies, aber in der DWI ein Score von ≥ 4 vorlag, wurde der Gesamtscore auf 3 hochgestuft

193.

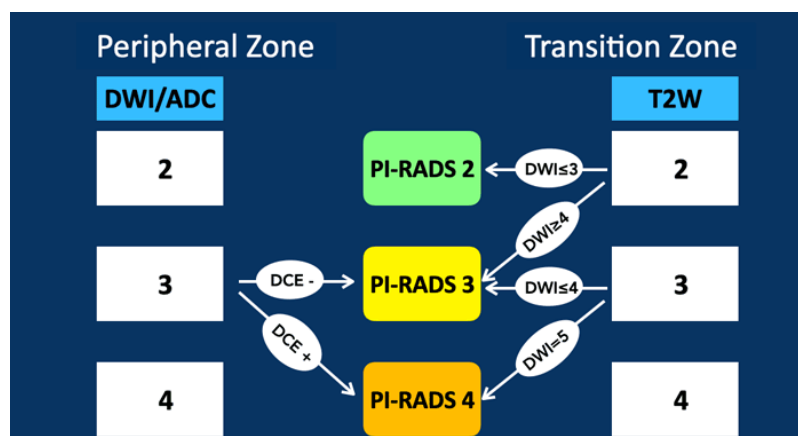


Abbildung 17: Befundung nach PI-RADS v2.1 ¹⁴⁷

Für jede Läsion mit einer PI-RADS Bewertungskategorie von mindestens 3 erfolgte eine genaue Dokumentation und systematische Eintragung in die Sektorenkarte (Abbildung 18) ¹⁹³. Die Lokalisierung jeder dieser Läsionen wurde in drei Raumebenen beschrieben, um eine präzise und standardisierte Erfassung zu gewährleisten. Dabei wurde jede Läsion hinsichtlich ihrer vertikalen Position innerhalb der Prostata als Apex (Spitze), mittlglandulär (mittlerer Bereich der Drüse) oder Basis (Basis der Prostata) klassifiziert. Horizontal wurde die Läsion als anterior (vorderer Bereich), medial (mittlerer Bereich) oder posterior (hinterer Bereich) eingestuft. Zusätzlich wurde die seitliche Lage jeder Läsion relativ zur Prostatamitte als rechts, median (zentral) oder links festgelegt.

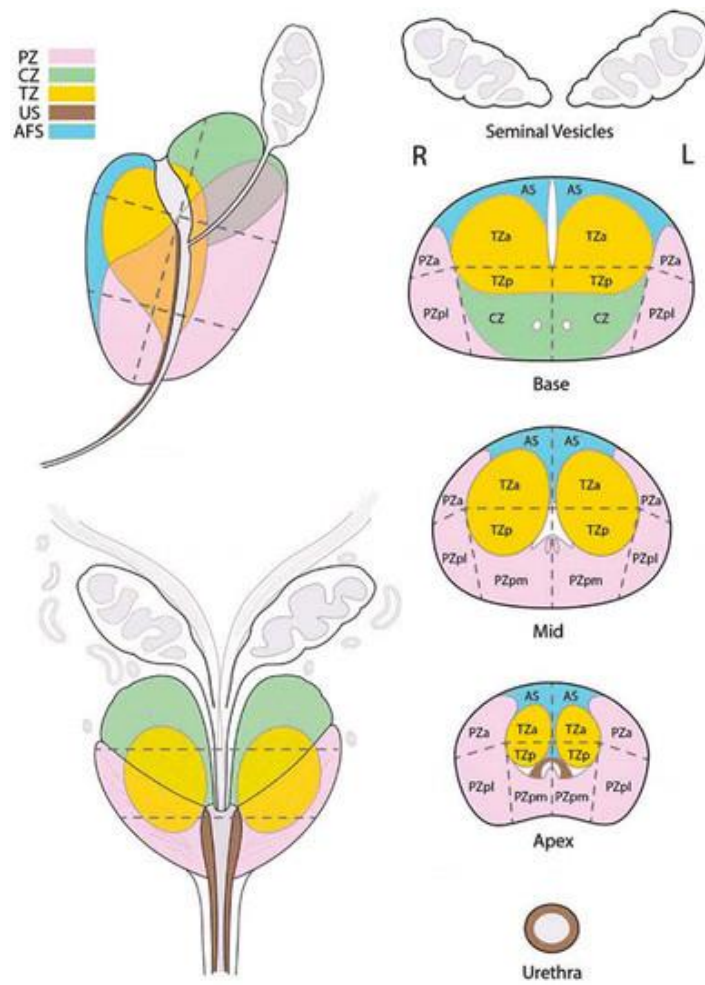


Abbildung 18: Sektorenkarte PI-RADS v2.1¹⁹³