

PSA-Wert erhöht

«Blindbiopsie» vs. Multiparameter MRI zur Abklärung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCA) ist der häufigste Tumor des Mannes. Nicht jedes Prostatakarzinom verhält sich jedoch gleich aggressiv. Die diagnostischen Abklärungen müssen somit dahin gerichtet werden, die Aggressivität des Tumors möglichst genau einschätzen zu können, um eine für den Patienten geeignete Therapiestrategie festlegen zu können.

Le cancer de la prostate (PCA) est la tumeur la plus fréquente de l'homme. Cependant, pas tous les cancers de la prostate se comportent aussi agressifs. Les investigations diagnostiques doivent donc être dirigées à évaluer l'agressivité de la tumeur aussi précisément que possible afin de déterminer une stratégie de traitement appropriée au patient.

Die bisherige Urologische Praxis zur Abklärung von Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines signifikanten Prostatakarzinoms besteht nach Erhebung der Familienanamnese aus digital rektaler Untersuchung (DRU) sowie Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). Ergeben sich suspekte Befunde wird eine TRUS (transrektaler Ultraschall) gesteuerte Biopsie der Prostata durchgeführt. Je nach Prostata Grösse werden i.d.R. 8–12 systematische Stanzzyylinder entnommen. Bei der primären Biopsie werden in erster Linie die peripheren Zonen der Prostata erfasst, die Biopsie der Transitionalzone (Prostatamittellappen) wird gemäss EAU Guidelines erst im Wiederholungsfall, bei initial negativer Biopsie, empfohlen, bei sehr niedriger Karzinom Detektionsrate in dieser Region (1).

Der transrektale Ultraschall dient anlässlich der Prostatabiopsie nicht zur Darstellung der Karzinom-Läsionen innerhalb der Prostata – hier ist diese Methode weder ausreichend sensitiv noch spezifisch (2) und deshalb im Titel als «Blindbiopsie» bezeichnet – sondern lediglich zur gezielten Steuerung der Biopsie Nadel in die definierte Region der Prostata.

Eine weitere Präzisierung der Biopsie Entnahmestelle ist durch den Ultraschall nicht möglich.

Neuere Modalitäten des Ultraschalls wie «Elastographie», C-TRUS/ANNA-System (artifizielle neuronale Netzwerkanalyse), Kontrast-Sonographie oder auch «HistoScanning» gelten weiterhin als experimentell und können wegen bislang nicht nachgewiesenem Benefit gegenüber der Standardmethode nicht zur routinemässigen Anwendung empfohlen werden (DGU und EAU Guidelines; 3) Das multiparametrische (mp) MRT der Prostata hingegen konnte sich in den letzten Jahren als Bildgebung im Rahmen der Prostatakarzinom Abklärung etablieren, da es eine sehr gute Spezifität und Sensitivität aufweist, verdächtige Läsionen der Prostata zu erkennen. Zudem scheint das mpMRT auch vor allem die aggressive Prostatakarzinome zu detektieren, die auch einer Behandlung



Dr. med.
Christoph Schwab
St. Gallen



Dr. med.
Suk-kyum Kim
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Hans-Peter Schmid
St. Gallen

bedürfen (im Gegensatz zu den wenig aggressiven Prostatakarzinomen). Diese Erkenntnis wird gestützt durch einige ‚single-centre‘ Studien, welche für die mpMRT einen negativ prädiktiven Wert (NPV) von 63–98% und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 34–68% ergaben, zur Detektion eines aggressiven Prostatakarzinoms bei Kandidaten für eine Prostatabiopsie (4).

Mittlerweile steht sowohl in den aktuellen europäischen wie auch den deutschen Leitlinien für Urologie die Empfehlung, ein mpMRT der Prostata durchzuführen, bei negativer Biopsie der Prostata und trotzdem weiterbestehendem Verdacht auf Prostatakarzinom (z. B. wegen suspekter digital rektaler Palpation oder erhöhtem PSA Wert), um in der Folge gezielte Biopsien der Prostata entnehmen zu können, oder aber bei negativem Befund auf weitere Biopsien verzichten zu können.

Wichtig ist dabei hervorzuheben, dass es weiterhin nicht empfohlen wird, schon vor der ersten Prostatabiopsie ein mpMRT durchzuführen, sondern erst nach initial negativer Biopsie, aber weiterhin bestehendem Verdacht auf PCA. Eine ausführliche Analyse der aktuellen Datenlage hat nämlich gezeigt, dass ein mpMRT sich lediglich positiv auf die Detektionsrate auswirkt im «Wiederholungsbiopsie-setting», allerdings die Detektionsrate von aggressiven Prostatakarzinomen bei der Erstbiopsie nicht erhöht wird (3; 5). Ebenso wichtig ist auch, dass das durchgeführte mpMRT den geltenden Qualitätsansprüchen genügt.

Multiparametrische MRT (mpMRT)

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren [Computertomographie (CT), Ultraschall, Szintigraphie, Positronenemissionstomographie (PET)] liefert die mpMRT mehrere voneinander unabhängige Parameter zur Beurteilung der Prostata: T1- und T2-Relaxationszeit, Wasserdiffusion, Gewebepfusion und spektroskopische Informationen über den Metabolismus. Daher wird es auch als multiparametrisches MRT bezeichnet.

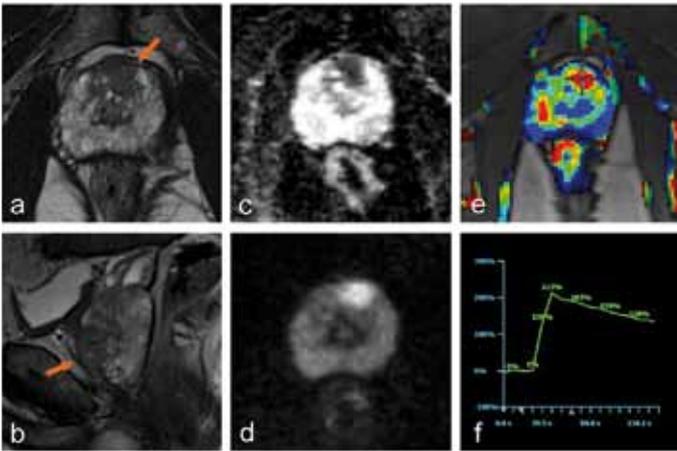


Abb. 1: Morphologie der Prostata mit mpMRT

a und b: Auf den morphologisch/anatomischen T2-gewichteten Sequenzen zeigt sich ein hypointenses Areal mit erniedrigter Signalintensität (Pfeile) in der signalreichen peripheren Zone

c: Korrespondierend dazu zeigen sich den DWI-Sequenzen im selben Areal erniedrigte ADC-Werte (hypointens), vereinbar mit einer erniedrigten Diffusionskapazität der Läsion

d und e: Konkordant dazu zeigt sich in der Diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) eine fokale Mehrdurchblutung (hyperintenses Signal)

f: Es zeigt sich in der dynamischen Kontrastmittelkurve (DCE) in der 1H-Spektroskopie dass der Cholin- den Citratspiegel um das 1–2 Fache übersteigt

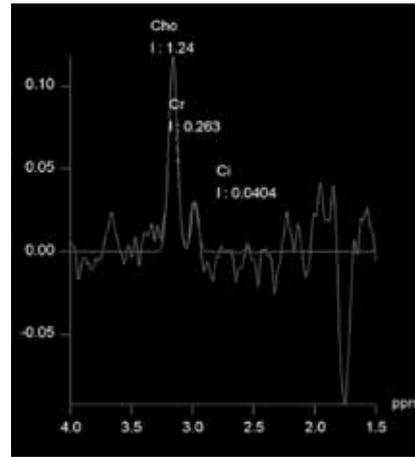


Abb. 2: pathologische Spektroskopie (Ci = Citrat niedrig)

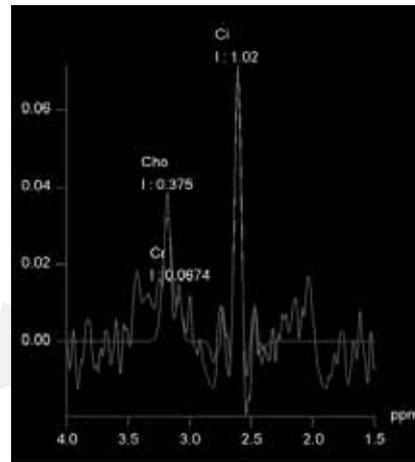


Abb. 3: Normale Spektroskopie (Ci = Citrat hoch)

Bei einer Feldstärke von 3 Tesla genügt die Verwendung einer externen Spule zur Erzielung einer ausreichenden Bildqualität, eine endorektale Spule erübrigt sich dabei.

Mit der T2-gewichteten Darstellung wird die Morphologie der Prostata erfasst. Die funktionellen Untersuchungen umfassen die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), die dynamische Kontrastmittelverstärkung (DCE) und die MR-Spektroskopie (vgl. Abb. 1). Die Diffusionsbildgebung zeigt, stark vereinfacht ausgedrückt, die Bewegung der Wassermoleküle im Gewebe (Brown'sche Molekularbewegung). In Tumorgewebe ist unter anderem durch die erhöhte Zelldichte die Beweglichkeit der Wassermoleküle eingeschränkt und die Bildgebung zeigt hier die Unterschiede zum normalen Gewebe an. Das Ausmass der Diffusionseinschränkung lässt sich berechnen und wird in Form von Parameterkarten dargestellt, quantifizierbar als apparent diffusion coefficient (ADC). ADC und Gleason Score weisen eine negative Korrelation auf, d.h. ein tiefer ADC Wert findet sich bei Gleason-Score 7 (4+3) oder höher, hingegen ein höherer ADC Wert bei einem Tumor Gleason-Score 6 (3+3).

Die DCE beurteilt die Vaskularität und die Gewebeporosität. Die Anflutung des Kontrastmittels im Gewebe hängt unter anderem von der Beschaffenheit der kleinsten Gefässe ab. Im Tumorgewebe entstehen unkontrolliert neue Gefässe und der Tumor ist auf Grund seines erhöhten Nährstoffbedarfs stark durchblutet. Die Verteilung des Kontrastmittels im Gewebe über die Zeit von mind. 2 Minuten hinweg lässt Rückschlüsse auf mögliches Tumorgewebe zu. Mit einer speziellen Software wird die Kontrastmittel-Dynamik

(Signalintensität-Kurve) analysiert und es werden zahlreiche verschiedene qualitative und quantitative Parameter (z.B. Wash-In, Wash-Out, maximales relatives Enhancement etc.) berechnet und in Form farbiger Parameterkarten (quasi «Landkarten») dargestellt. Die MR-Spektroskopie erlaubt darüberhinaus bestimmte Stoffwechselprodukte im Gewebe zu messen. So ist z.B. im Prostatakarzinomgewebe die Konzentration an Zitrat reduziert und die des Kreatinin/Cholin erhöht, was ebenso detektiert werden kann (Abb. 2 und 3).

mpMRT gestützte Biopsietechniken

Die technische Kombination dieser qualitativ hochwertigen mpMRT Bilder, auf welchen die tumorsuspekten Prostata-Läsionen durch den Radiologen gekennzeichnet werden, mit den live-Ultraschallbildern, erlaubt dem Urologen nun eine gezielte Biopsie der suspekten Läsion in der Prostata.

Dabei bieten sich grundsätzlich drei Möglichkeiten, wie die Information der mpMRT bei der Prostatabiopsie genutzt werden kann: Die kognitive Fusion der MRT Bilder mit dem transrektalen Ultraschall anlässlich der Biopsie, die softwarebasierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie und die direkte MRT-Biopsie (in-bore, in gantry oder auch real-time genannt). Letztere ist jedoch sehr zeit- und kostenaufwendig und für den Patienten unangenehm, sodass sie in der Routine nicht im Vordergrund steht. Von den meisten Prostatazentren werden mittlerweile softwarebasierte Fusionsbiopsien durchgeführt. Dabei werden die MRT Datensätze mit den live US-Bildern fusioniert und bewegen sich parallel und in Echtzeit zum

Ultraschallbild. Verschiedene Systeme sind bereits auf dem Markt erhältlich. Im Unterschied zur kognitiven Fusion wird die Untersuchungsabhängigkeit zumindest auf der Biopsie-Ebene damit gering gehalten.

Weiterhin besteht allerdings nach wie vor eine Untersuchungsabhängigkeit auf Ebene der radiologischen Befundung und auch eine Heterogenität was die Definition negativer oder positiver Untersuchungsergebnisse anbelangt. Die erste Version des Prostate Imaging Reporting and DataSystem (PI-RADS) Scoring Systems (6), welches zur Lösung dieses Problems entwickelt wurde, war nicht in der Lage diese Untersucherabhängigkeit zu eliminieren, im Vergleich mit subjektiver Bildbewertung durch die Radiologen (7, 8). Eine neue Version (PI-RADS V2) wurde kürzlich vorgestellt, befindet sich aber weiterhin in wissenschaftlicher Evaluation (9).

Ebenso kann aufgrund der Heterogenität und vorhandener möglicher Selektions-bias der publizierten Studien nicht empfohlen werden, lediglich die MRT suspekten Regionen zu biopsieren (3, 4). Auf die standardisierte 8–12-Stanzen Biopsie der Prostata soll deshalb nicht verzichtet werden, diese wird weiterhin durchgeführt, ergänzt durch MRT-gezielte Biopsien aus den suspekten Läsionen (10).

Die mpMRT ist somit potenziell geeignet die Rate an unnötigen Prostatakarzinomdiagnosen zu senken, indem weniger Biopsien bei weniger Männern benötigt werden und damit weniger klinisch

insignifikante Karzinome entdeckt werden. Die mpMRT hat zudem das Potenzial Übertherapie zu vermeiden, z. B. auch im Rahmen von Active-Surveillance-Protokollen, sowie bei den aufkommenden fokalen Therapien. Der hohe negative Vorhersagewert von bis zu 90% unterstreicht den Wert dieser Untersuchung.

Schlussfolgerung

Die mpMRT kann nach negativer TRUS-Biopsie der Prostata eingesetzt werden, entdeckt die meisten der signifikanten Karzinome und verringert die Entdeckungsrate von nicht behandlungsbedürftigen «low-risk» Prostatakarzinome. Obwohl die Überlegenheit der TRUS-MRT-Fusions-Biopsie streng wissenschaftlich noch nicht bewiesen ist bedarf es keines besonderen Weitblicks um dieser Technik eine berechtigterweise immer weitere Verbreitung vor auszusetzen.

Dr. med. Christoph Schwab
Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
christoph.schwab@kssg.ch

Dr. med. Suk-kyum Kim

Institut für Radiologie
Kantonsspital St. Gallen

Take-Home Message

- ◆ Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes
- ◆ Die verschiedenen Prostatakarzinome verhalten sich unterschiedlich im Hinblick auf ihre Aggressivität
- ◆ Die diagnostischen Abklärungen müssen deshalb auf die möglichst genaue Abschätzung der Aggressivität des Tumors ausgerichtet sein, um eine für den Patienten geeignete Therapiestrategie festlegen zu können
- ◆ Die mpMRT nach negativer TRUS-Biopsie entdeckt die meisten signifikanten Karzinome und ist potenziell geeignet die Rate an unnötigen Prostatakarzinomdiagnosen zu senken

Message à retenir

- ◆ Le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquente de l'homme
- ◆ Les différents cancers de la prostate se comportent différemment en fonction de leur agressivité
- ◆ Les investigations diagnostiques doivent donc viser à l'évaluation la plus précise de l'agressivité de la tumeur, afin de déterminer la stratégie de traitement approprié pour le patient
- ◆ L'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique après échographie transrectale négative découvre le plus grand nombre des carcinomes significatifs et est potentiellement utile pour réduire le taux de diagnostics de cancer de la prostate inutiles

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916.
2. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
3. van Hove, A., et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol*, 2014. 32: 847.
4. Futterer, J.J., et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2015. 68: 1045.
5. Schoots, I.G., et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 438.
6. Barentsz, J.O., et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012. 22: 746.
7. Rosenkrantz, A.B., et al. Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 201: W612.
8. Vache, T., et al. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology*, 2014. 272: 446.
9. Barentsz, J.O., et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*, 2016. 69: 41.
10. Moldovan P., et al. What is the performance of prostate pre-biopsy multi parametric MRI in predicting prostate biopsy results? PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015021929