

# Individualisierte Diagnostik führt zu individualisierten Therapieentscheidungen: Der Fall der MRT-gestützten Prostatabiopsie

M. Kachanov, L. Hohenhorst, L. Budäus

Technische Weiterentwicklungen in Bereichen der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms stellen neue Herausforderungen an den behandelnden Urologen und Radiologen. Die Frage die sich in diesem Zusammenhang stellt ist: Welche Vorteile bringt die Individualisierung und der MRT-Gebrauch im diagnostischen Ablauf von Prostatakarzinomen und inwiefern werden dadurch therapeutische Entscheidungen beeinflusst?

Das Prostatakarzinom (PCa) gehört in Europa mit bis zu 21,8 % der Tumorerkrankungen zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes [1]. Wobei die Prävalenz von Prostatakarzinomen von 5 % bei Patienten vor dem 30. Lebensjahr bis auf 59 % bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr steigt [2].

Basis der Früherkennung des Prostatakarzinoms in Deutschland ist, nach ausführlicher Beratung, die PSA-Wert-Bestimmung in Kombination mit einer digital-rektalen Untersuchung. Bei erhöhten oder auffällig ansteigenden PSA-Werten sowie bei suspekten Tastbefunden wird eine ultraschallgesteuerte Biopsie der Prostata empfohlen.

Das Ultraschallbild dient hierbei in der Regel nicht zur Identifikation von Tumorealen innerhalb der Prostata, sondern hilft vielmehr die anatomische Aufgliederung der Prostata darzustellen und so ein „systematisches Biopsieraster“ über das gesamte Organ zu verteilen [3, 4]. Da Prostatakarzinome (PCa) im Ultraschall nur in Einzelfällen, erkennbar sind, wird somit eine systematische, jedoch keine gezielte Biopsie ermöglicht [4].

Erst in den letzten zehn Jahren wurde, durch den Wandel von der ultraschallbasierten, randomisierten

Biopsie hin zur MRT-Frühdagnostik und breiteren Anwendung MRT-gestützter Biopsien, eine gezielte Früherkennung intraprostatischer, PCa-suspekter Läsionen möglich [4–6].

## MRT-gestützte gezielte Biopsie vs. systematische Biopsie der Prostata

Die transrektale Ultraschall-gesteuerte, systematische Biopsie ist der aktuelle Goldstandard der Prostatakarzinomdiagnostik. Sie basiert auf der bereits in 1980er Jahren etablierten transrektalen Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS) [3]. Trotz technischer Weiterentwicklungen der Sonographie ist die diagnostische Aussagekraft der TRUS-gestützten Diagnostik jedoch durch eine Vielzahl von Limitationen wie: unzureichende Eindringtiefe, mangelhafte Darstellung anatomischer Strukturen, oftmals nicht sichtbare intraprostatische PCa-suspekter Läsionen und physikalische Artefakte (z. B. bei Kalzifizierungen der transitionalen Zone) eingeschränkt [7, 8].

Im Gegensatz zur TRUS ist die MRT der Prostata jedoch durch die meisten dieser Limitationen nicht beeinträchtigt. Als Folge dessen hat sich die MRT-gestützte Biopsie der Prostata in der letzten Dekade als eine zuverlässige, wenn auch für den kli-

nischen Ablauf häufig aufwändigere, diagnostische Methode etabliert.

Analog zu der bereits seit 1993 angewendeten *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS)-Initiative für mammographische Diagnostik, wird die MRT-Untersuchung der Prostata anhand der internationalen Befundungsklassifikation *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) erfasst.

Das PI-RADS-Befundungsklassifikationsschema für multiparametrische MRT (mpMRT)-Untersuchungen der Prostata wurde im Jahr 2012 eingeführt und durch Updates von 2015 (Version 2) und 2019 (Version 2.1) weiter verfeinert [9].

Im Rahmen der mpMRT-Diagnostik der Prostata werden mehrere Bildgebungssequenzen zur Berücksichtigung des anatomischen Aufbaus und der Tumorbiologie kombiniert [9]. Dadurch erhöht sich die diagnostische Genauigkeit und liefert dem Urologen oftmals die entscheidenden Informationen, um gezieltere und individuellere diagnostische und therapeutische Entscheidungen treffen zu können.

Zu den aktuellen PI-RADS v2.1-Empfehlungen [9] und den zu Grunde liegenden bildgebenden Sequen-

zen gehören: eine hochauflösende T2-Sequenz, die einer anatomischen Darstellung der Drüse dient; eine diffusionsgewichtete Bildgebungssequenz (DWI), die stark vereinfacht ausgedrückt die Beweglichkeit der Wassermoleküle im Gewebe und somit die Zelldichte misst; und eine Perfusionsbildgebung (DCE), welche das Kontrastmittelverhalten und dadurch die Perfusion im zeitlichen Verlauf untersucht [9].

Hohes technisches Auflösungsvermögen der MRT-gestützten gezielten Biopsie, als auch die universelle systematische Befunderfassung von mpMRTs der Prostata führen dazu, dass durch die bessere Visualisierung der PCa-suspekten Läsionen, als auch durch die Möglichkeit der gezielten Probenentnahmen, die Tumordetektionsraten deutlich steigen [4, 6, 10]. Dazu trägt nicht zuletzt bei, dass bisher mittels TRUS-gestützter systematischer Biopsien unterrepräsentierte Regionen der Prostata wie anteriore oder apikale Drüsenanteile, die eine tiefere Platzierung der Nadel erfordern und häufig aus dem klassischen systematischen Biopsie-Raster herausfallen, mit der MRT-gestützten Biopsie besser zu untersuchen sind [10].

Eine weitere Stärke MRT-gestützter Biopsien ist die hohe Detektionsrate aggressiver, klinisch signifikanter PCa (Gleason Muster  $\geq 3+4$ ) bei gleichzeitig niedriger Detektionsrate der risikoärmeren, häufig insignifikanten (Gleason Muster 3+3) Karzinome [4].

Somit lassen sich einerseits durch die mpMRT der Prostata deutlich mehr Tumoren detektieren als durch die TRUS der Prostata. Gleichzeitig bildet die mpMRT eine Art Filter, welcher die Überdetektion von gut differenzierten und klinisch in vielen Fällen nicht relevanten Tumoren verhindert und so einer

eventuellen Übertherapie entgegenwirkt. Zu weiteren, relativ neuen Anwendungsgebieten der mpMRT- und gezielten Biopsie-Diagnostik der Prostata gehört die im Vergleich zu den konventionellen Modellen präzisere Vorhersage extraprostatischer Extension [11].

Die MRT-gestützte gezielte Biopsie der Prostata kann je nach technischer Verfügbarkeit sowie abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten auf unterschiedliche Wege durchgeführt werden. Dabei muss man die gezielten Biopsien sowohl nach Art der MRT-Guidance als auch nach dem Zugangsweg der Biopsie unterteilen. Zu den Arten der MRT-Guidance gehören: MRT-gestützte In-Bore-Biopsie, die unter einer Echtzeit-MRT-Kontrolle durchgeführt wird; MRT/Ultraschall-gestützte technikbasierte Fusionsbiopsie, bei der die Präbiopsie-MRT-Bilder mit Echtzeit-TRUS-Bildern fusioniert werden; MRT/Ultraschall-gestützte kognitive Biopsie, bei der eine gedankliche Echtzeit-Fusion der mpMRT-Bilder mit den TRUS-Bildern erfolgt. Ein umfangreicher Literaturreview von Wegelin et al. fand keine signifikante Präzisionsunterschiede zwischen den oben genannten Techniken [5].

Bezüglich der Zugangsart kann in transrektale-, durch die Enddarmwand entnommene und transperineale-Biopsien, mit einem Zugangsweg über den Damm-Bereich, unterteilt werden.

Um das Infektionsrisiko durch die keimbesiedelte Einstichstelle im Enddarm zu reduzieren wird eine antibiotische Prophylaxe für transrektale Biopsien seit langem empfohlen. Zuletzt zeigten sich jedoch – am ehesten durch antibiotikaresistente Keime im Darm – steigende Infektionsraten nach transrektalen Biopsien, welche in einer nicht un-

erheblichen Zahl der Fälle zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen können [12–14]. Aufgrund dieser steigenden Infektionsraten, wird aktuell vermehrt Wert auf eine adäquate (resistenzgerechte) antibiotische Prophylaxe als auch auf einen keimfreieren Zugangsweg der Biopsie gelegt [12, 13].

Dabei stellte die transperineale Prostatabiopsie das Verfahren der Wahl für Patienten, mit erhöhtem Infektionsrisiko, z. B. bei rezidivierenden Harnwegsinfekten in der Anamnese sowie resistenten Keimen im Rektalabstrich (z. B. gegen häufig angewendete Fluorchinolone) oder bei einer zu erwartenden verzögerten Heilung aufgrund einer Voroperation oder Vorbestrahlung im Enddarmbereich, dar [12–14]. Da die transperineale Biopsie meistens in einer Kurznarkose stattfindet, ist sie ein optimales Verfahren für Patienten mit erhöhtem Schmerzempfinden oder bei als sehr traumatisch erlebten Vorbiopsien [15].

### Individualisierte Diagnostik – individualisierte Therapieentscheidungen

In der Vergangenheit erfolgte häufig bei jeglicher Art eines Prostatakarzinoms eine definitive Therapie. Bei Niedrigrisiko-Patienten wurde dies in den letzten Jahren zunehmend durch eine aktive Überwachung ersetzt. Dieser therapeutische Wandel wurde in nicht unerheblichem Maße von der präziseren, in der Regel MRT-basierten Diagnostik beeinflusst.

Durch die systematische Biopsie mit einer geringen Detektionsrate von 30–40 % der PCa-Läsionen lässt sich sowohl die Lage als auch die Ausdehnung intraprostatischer Läsion nur eingeschränkt beurteilen. Sie zeigt sich hiermit für die Initialisierung und Kontrolle der aktiven

Überwachung (AS) als nur eingeschränkt geeignet [4].

In den letzten Jahren haben sich MRT-Diagnostik und MRT-gestützte gezielte Biopsien sowohl im Rahmen der AS-Initialisierung [16, 17] als auch AS-Verfolgung [18, 19] vermehrt als Mittel der Wahl durchgesetzt.

Eine Studie von Ouzzane et al [16] über den Einsatz von MRT-gestützten gezielten Biopsien zur AS-Selektion zeigte, dass 10 % der Patienten, die für eine AS mittels systematischer Biopsien als geeignet eingestuft, durch eine gezielte Biopsie reklassifiziert wurden. Die Autoren verbinden diesen Effekt mit der höheren diagnostischen Stärke der gezielten Biopsie insbesondere im anterioren Bereich der Prostata [16]. Diese Befunde stimmen überein mit den Ergebnissen der retrospektiven Analyse aus der John Hopkins Medical Institution von J. I. Epstein. Dabei wurde festgestellt, dass in einer großen Kohorte der potenziellen AS-Kandidaten ca. 50 % der fälschlicherweise als insignifikant missklassifizierten Prostataläsionen im anterioren Bereich der Prostata lagen [20]. Bryant et al. berichten ebenfalls über höhere Reklassifikationsraten bei dem Ersatz der klassischen systematischen Biopsie durch mpMRT und gezielte Biopsien als Kontrollbiopsie im Rahmen der AS, womit sich die onkologische Sicherheit deutlich erhöhten lässt [17].

Eine aktuelle Studie von Gallagher et al. berichtet über ein Protokoll, welches einen Ersatz der AS-Kontrollbiopsien durch alleinige mpMRT vorsieht [21]. Anhand des 4-jährigen Follow-up beschlossen die Autoren, dass bei Patienten mit einem klinisch insignifikanten PCa und Gleason Muster 3+3, die systematischen Biopsien im Rahmen der AS-Kontrollen vollständig durch MRT-

Bildgebung ersetzt werden können [21]. Im Gegensatz zu dem sehr progressiven Ansatz von Gallagher et al. berichten Chang et al. aus dem UCLA über erfolgreiche biopsische Kontrollen der AS-Patienten basierend auf einer Software unterstützten Tracking-Funktion der MRT-Fusionbiopsie der Prostata, welche das erneute Auffinden intraprostatischer Läsionen bei den Kontrollbiopsien erleichtert [21, 22].

Mehrere Studien zeigen somit, dass moderne MRT-gestützte diagnostische Ansätze eine sichere Einstufung und Nachverfolgung der Patienten im Rahmen der AS ermöglichen. Dadurch haben sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patienten selbst mehr Sicherheit bei der Entscheidung für eine aktive Überwachung oder alternativ für eine definitive Therapie mit ihren entsprechenden Nebenwirkungen und Risiken.

Zu den weiteren therapeutischen Optionen, die durch eine präzisere

Diagnostik ermöglicht werden, gehört die Fokale Therapie (FT) des PCa, bei der nur einzelne PCa-Läsionen oder Areale innerhalb Prostata behandelt werden [23], als auch die relativ selten durchgeführte partielle Resektion der Prostata [24].

Genau wie bei der AS, liegt auch bei der fokalen Therapie das Anwendungsgebiete der MRT-gestützten Diagnostik in der genauen Selektion, der für die FT in Frage kommenden Kandidaten und in den Kontrolluntersuchungen nach der FT [23, 25]. Dabei ist zu beachten, dass die durch die FT behandelten Areale oftmals nicht mittels PI-RADS-Befundungsschema klassifiziert werden können, und somit eine besonders hohe Expertise der befundenden Radiologen erfordert [23, 25].

### Fazit

Moderne MRT-gestützte Diagnostik des Prostatakarzinoms bietet eine zuverlässige, an das persönliche Risikoprofil des Patienten angepasste Methode zur Früherkennung des

## Zusammenfassung

Der historische Wandel von der systematischen, ultraschallbasierten Biopsie hin zur MRT-gestützten Biopsie stellt neue Herausforderungen an den behandelnden Urologen und Radiologen. Neben einer Verbesserung der Diagnostik durch Erhöhung der Genauigkeit der Prostatakarzinomdetektion, tritt vermehrt die Frage in den Vordergrund: Welche Auswirkungen hat die präzisere und individuelle Diagnostik auf die bestehenden Behandlungsoptionen und werden dadurch therapeutische Entscheidungen beeinflusst? Im Rahmen der aktuellen Publikation werden dem Leser die modernen bildgebenden Möglichkeiten, speziell in der Früherkennung des Prostatakarzinoms durch die MRT-gestützte Prostatabiopsie erörtert. Hierbei werden von uns neben den spezifischen diagnostischen Vorteilen der MRT-gestützten Biopsie auch die allgemeinen patientenzentrierten Aspekte der Prostatabiopsie-Durchführung dargestellt. In der zweiten Hälfte der Literaturübersicht werden die einzelnen therapeutischen Optionen, die erst durch den Einsatz der modernen Diagnostik ermöglicht wurden, einzeln dargestellt.

### Schlüsselwörter:

Prostatakarzinom – MRT-gestützte Biopsie – individualisierte Diagnostik

Prostatakarzinoms. Darüber hinaus hilft sie durch ihren hohen Grad der Präzision das gesamte Konzept der Prostatakarzinombehandlung zu individualisieren. Durch zuverlässigere und detailliertere Diagnostik ermöglicht sie eine gezieltere Therapie sowie eine fundiertere Entscheidung bei der Wahl der einzelnen therapeutischen Optionen.

#### Literatur:

1. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–387
2. Bell KJ et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137(7): 1749–57
3. Hodge KK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142(1): 71–4; discussion 74–5
4. Kasivisvanathan V et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767–1777
5. Wegelin O 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? *Eur Urol* 2017; 71(4): 517–531
6. Leyh-Bannurah SR et al. Minimum Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy Cores Needed for Prostate Cancer Detection: Multivariable Retrospective, Lesion Based Analyses of Patients Treated with Radical Prostatectomy. *J Urol* 2020; 203(2): 299–303
7. Nagel KN et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T. *Radiology* 2013; 267(1): 164–72
8. Suh JH et al. Calcifications in prostate and ejaculatory system: a study on 298 consecutive whole mount sections of prostate from radical prostatectomy or cystoprostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12(3): 165–70
9. Turkbey B 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
10. Leyh-Bannurah SR et al. Anterior Localization of Prostate Cancer Suspicious Lesions in 1,161 Patients Undergoing Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Targeted Biopsies. *J Urol* 2018; 200(5): 1035–1040
11. Leyh-Bannurah SR et al. Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. *World J Urol* 2020 Apr 5. doi: 10.1007/s00345-020-03176-1
12. Derin O et al. Infectious complications of prostate biopsy: winning battles but not war. *World J Urol* 2020 Feb 24. doi: 10.1007/s00345-020-03112-3
13. Roberts MJ et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology* 2017; 104: 11–21
14. Wurnschimmel C et al. Rectal swabs for detecting multidrug resistant bacteria prior to transrectal prostate fusion biopsy: A prospective evaluation of risk factor screening and microbiological findings. *Urology* 2019 Feb; 136: 127–132
15. Arsov C 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(2): 215–20
16. Ouzzane A et al. Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy Improves Selection of Patients Considered for Active Surveillance for Clinically Low Risk Prostate Cancer Based on Systematic Biopsies. *J Urol* 2015; 194(2): 350–6
17. Bryant RJ et al. Does the introduction of prostate multiparametric magnetic resonance imaging into the active surveillance protocol for localized prostate cancer improve patient reclassification? *BJU Int* 2018; 122(5): 794–800
18. Cantiello F et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging for patients under active surveillance for prostate cancer: a systematic review with diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019 May; 22(2): 206–220
19. Tran GN et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy During Prostate Cancer Active Surveillance. *Eur Urol* 2017; 72(2): 275–281
20. Kryvenko ON et al. Biopsy criteria for determining appropriateness for active surveillance in the modern era. *Urology* 2014; 83(4): 869–74
21. Gallagher KM et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int* 2019; 123(3): 429–438
22. Chang E et al. Value of Tracking Biopsy in Men Undergoing Active Surveillance of Prostate Cancer. *J Urol* 2018; 199(1): 98–105
23. Guillaumier S et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018; 74(4): 422–429
24. Villers A et al. Partial Prostatectomy for Anterior Cancer: Short-term Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol* 2017; 72(3): 333–342
25. Wysocki JS and Lepor H. Multi-parametric MRI imaging of the prostate-implications for focal therapy. *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 453–463

#### Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Lars Budäus  
Martini-Klinik Prostatakarzinom-  
zentrum am Universitätsklinikum  
Hamburg Eppendorf  
Martinistrasse 52  
20246 Hamburg  
Tel: +49 (0)40 7410-51300  
budaeus@uke.de

Dr. med.  
Mykyta Kachanov



Dr. med.  
Lukas Hohenhorst



PD Dr. med.  
Lars Budäus

