



Moderne Diagnostik *des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms*

Schlüsseltechnologie MRT Studien zeigen eine deutliche Überlegenheit eines MRT-gesteuerten Vorgehens in der Primärdiagnostik, der Therapieplanung und der aktiven Überwachung von Prostatakarzinompatienten. Die Anzahl erforderlicher Biopsien und Überdiagnostik können reduziert, gleichzeitig kann die Qualität der onkologischen Behandlung gesteigert werden.

Von Prof. Dr. Lars Budäus¹, Dr. Mykyta Kachanov¹, Fabian Falkenbach¹, PD Dr. Dirk Beyersdorff², Prof. Dr. Markus Graefen¹

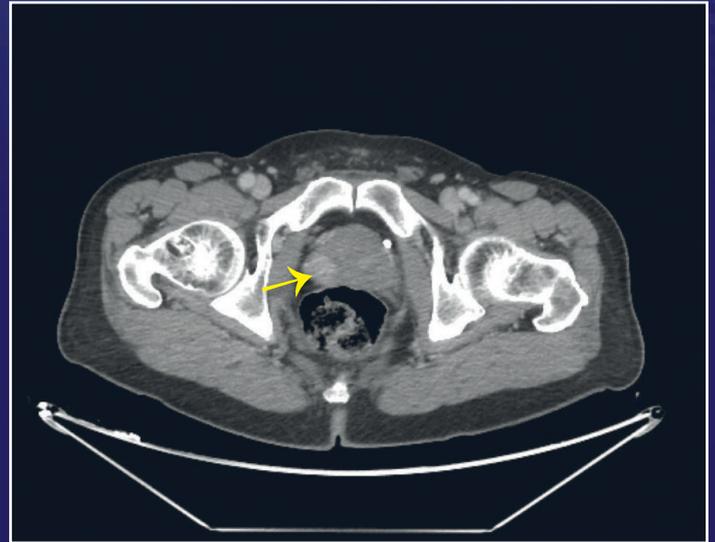
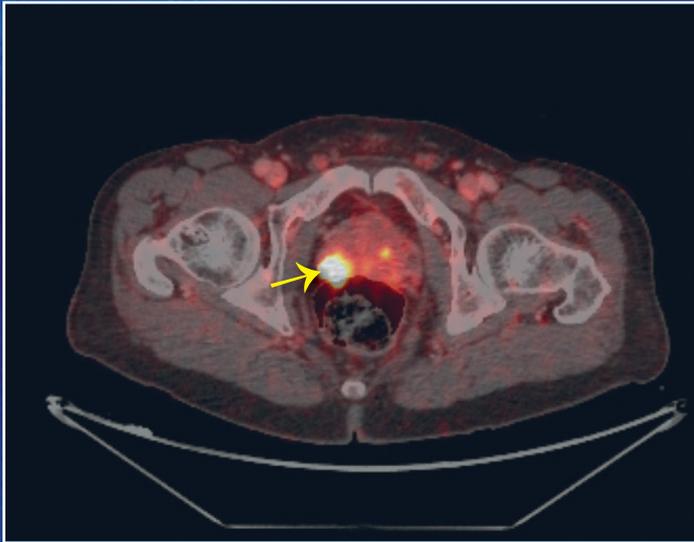


Abb. 1: 68GaPSMA-PET / CT (transversal): Mittels eines mit Gallium-68 markierten Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) werden Tumore in der Prostata (Pfeil) sowie Metastasen in Lymphknoten sensitiv und hoch spezifisch erkannt

Mit einer Prävalenz von 21,8 Prozent gehört das Prostatakarzinom zu den häufigsten Krebserkrankungen unter Männern in Europa (1). Die Prävalenz inzidenteller Prostatakarzinome ist stark mit dem Alter assoziiert und steigt von geschätzt 5 Prozent bei Männern unter 30 Jahren bis auf 59 Prozent ab dem 80. Lebensjahr an (2). Somit haben die Diagnostik und Therapie eine große Bedeutung – sowohl für Urologinnen und Urologen als auch für Allgemeinmedizinerinnen und -mediziner.

Die PSA-Wert-Bestimmung nach ausführlicher Patientenaufklärung über Nutzen, Risiken und potenzielle Konsequenzen ist meist der erste Schritt der Basisdiagnostik. Bei suspektem Tastbefund, auffälliger PSA-Dynamik oder bestätigtem Nachweis einer PSA-Erhöhung über 4 ng/ml erfolgt die weitere, differenzierte Diagnostik. Durch technischen Fortschritt und zur Vermeidung einer Über- oder Untertherapie, gerade bei älteren Patienten mit häufig nur wenig aggressiven Tumoren, hat sich in den vergangenen Jahren in der Urologie eine individualisierte Diagnostik etabliert.

Die aktiven, kurativ-intendierten Therapieformen bei einer Lebenserwartung von über zehn Jahren und bei Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms im lokalisierten Stadium ist die radikale Prostatektomie – offen, Roboter-assistiert

bzw. laparoskopisch – oder die perkutane Strahlentherapie meist mit passagerer Androgendeprivation. Beide Verfahren sind als onkologische Therapie gleichwertig bei unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum. Bei entsprechender Lebenserwartung wird durch die radikale Prostatektomie ein Gewinn an etwa 2,9 Lebensjahren erreicht (3). Als zunächst konservative, eher passive Behandlungsoption, gerade für ältere Patienten und bei Vorliegen eines Niedrig-Risiko-Tumors, wird zunehmend die aktive Überwachung (active surveillance) eingesetzt. Die gering aggressiven Tumoren werden hierbei durch regelmäßige Kontrollen des PSA-Werts und Rebiopsien im Verlauf engmaschig überwacht. Erst bei Nachweis höhergradiger Aggressivitätsmuster oder einem Anstieg des PSA-Werts erfolgt eine primär kurative Therapie. Mit der aktiven Überwachung kann eine zu den kurativen Therapien vergleichbare, Prostatakrebs-spezifische Sterblichkeit bei einer geringgradig höheren Inzidenz von Krankheitsprogression und Metastasierung (Protect-Trial) erreicht werden.

Diagnostik bei langsam wachsenden Tumoren im Alter

Gerade bei gering aggressiven Tumoren im fortgeschrittenen Lebensalter muss die Patientenselektion bzw. Indikationsstellung zur Diagnostik und auch zur kurativ-intendierten Therapie besonders streng erfolgen. So zeigte sich in einer retrospektiven Auswertung von in kurativer Intention per Radiatio oder Prostatektomie behandelten Männern über dem 70. Lebensjahr ein

insgesamt schlechtes Gesamtüberleben. Es verstarben 70 Prozent der bestrahlten und 40 Prozent der operierten Patienten vor Erreichen der allgemein geforderten zehn Jahren Lebenserwartung (4). Bei der individuellen Beratung sollte das chronologische Alter allein jedoch kein Ausschlußkriterium sein. Dieses individuelle Vorgehen stellt behandelnde Ärztinnen und Ärzte vor eine große Herausforderung. Es vermeidet eine Unterversorgung insbesondere biologisch jüngerer und aktiver Patienten, denen ansonsten ein Progress im Alter droht. Gerade im langjährigen Vertrauensverhältnis zwischen Patienten und Ärztinnen und Ärzten kann das jeweils richtige Konzept für den jeweiligen Patienten gemeinsam erarbeitet werden.

mpMRT: Reduziert Risiko von Über- und Unterdiagnostik

Nur im lokalisierten Stadium ist eine Heilung des Prostatakarzinoms möglich. Dies unterstreicht die Bedeutung der präzisen Diagnostik für die Krankheitsklassifikation und Früherkennung auf der einen Seite und das Risiko der Überdiagnostik und Übertherapie auf der anderen Seite. Erfolgt klassischerweise die Diagnosestellung mithilfe der digital-rektalen Untersuchung, dem Serum-PSA und durch die ultraschallgestützte Sextantenbiopsie der Prostata, erlaubt die multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata ein besseres lokales Staging. Zusätzlich ermöglicht die mpMRT im Vergleich zur konventionellen ultraschallgestützten Sextantenbiopsie der Prostata eine deutlich präzisere Detektion

¹ Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

² Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, UKE

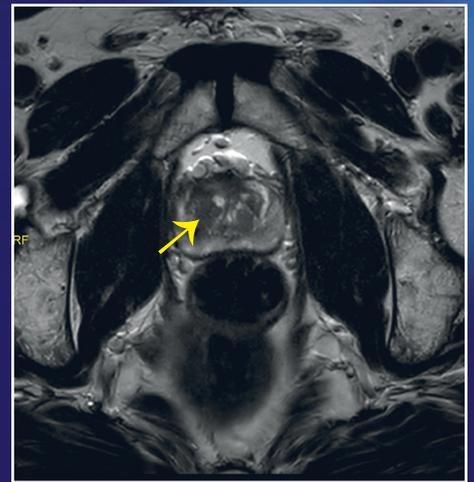
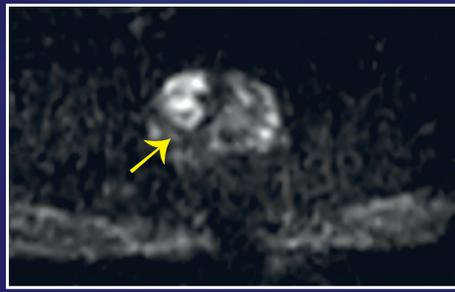
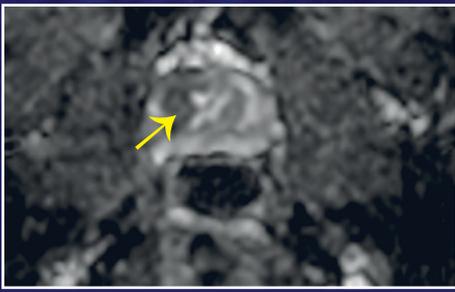


Abb. 2: Multiparametrische MRT der Prostata mit Nachweis einer PI-RADS 4 Läsion in der Transversalebene im anterioren Anteil der Prostata in unterschiedlichen Sequenzen (T2, DWI, ADC)

PI-RADS Score	Klinisch signifikantes Prostatakarzinom
3	32 %
4	69 %
5	94 %

Tab.: Prävalenz für ein klinisch-signifikantes Prostatakarzinom in Abhängigkeit des PI-RADS Scores. Quelle: Kasivisvanathan V et al., N Engl J Med 2018; 378: 1767–1777

von aggressiveren Tumoranteilen in der Primärdiagnostik. Mittlerweile hat sich ergänzend hierzu bei Hochrisikotumoren die Ausbreitungsdiagnostik per Computertomografie des Abdomens und Knochenszintigrafie als fester Bestandteil des (Primär-)Stagings durchgesetzt. Als weitere moderne, aber hoch spezifische Hybridbildgebungen wird die PSMA-PET-CT aktuell in Einzelfällen in der Rezidiv- und der Metastasen-Diagnostik eingesetzt (Abb. 1, S. 13).

mpMRT in der Primärdiagnostik

2017 und 2018 wurden in zwei randomisierten Schlüsselstudien – PROMIS (7) und PRECISION (8) – die auf der mpMRT-basierte Fusionsbiopsie mit der Sextantenbiopsie der Prostata verglichen. Die Ergebnisse beider Studien sorgten dafür, dass sich die mpMRT vor der Prostatabiopsie zunächst in den europäischen und später auch in den deutschen Leitlinien etablieren konnte.

Hintergrund dieser Empfehlungen ist der Nachweis, dass durch die mpMRT-gestützte Biopsie im Vergleich zur konventionellen, rein ultraschallgestützten Sextantenbiopsie eine bessere Detektion von aggressiveren Tumoren und somit eine verbesserte Therapieentscheidung erreicht wird. So fand sich beispielsweise in der PRECISION-Studie eine bessere Detektion von klinisch signifikanten Karzinomen bei der MRT-gestützten Fusionsbiopsie (38 Prozent) gegenüber der Sextantenbiopsie (26 Prozent) (8). Zusätzlich zur besseren Detektion klinisch

signifikanter Tumore ermöglicht das Prostata-MRT auch eine deutlich höhere Vorhersagegenauigkeit bezüglich des lokalen Stagings wie dem Nachweis von extrakapsulärem Wachstum sowie lymphonodaler Metastasierung im kleinen Becken (9, 10). Die zunehmende Etablierung der MRT in diesem Kontext machte eine Standardisierung der Durchführung und Systematisierung der Befundung im interdisziplinären Kontext von Radiologen und Urologen notwendig und unabdingbar.

Beide Aspekte spielen eine große Rolle zur Reduktion der Befundheterogenität und werden in den nationalen und internationalen Leitlinien separat adressiert (11, 5).

Diagnostische Sensitivität des mpMRT

Aus der Notwendigkeit heraus, Befunde der Prostata-MRT standardisiert und strukturiert zu erfassen, wurde 2012 das radiologische „Prostate Imaging Reporting and Data System“ (PI-RADS®) analog zu dem bereits seit 1993 angewendeten „Breast Imaging Reporting and Data System“ (BI-RADS®), dem Mammografie-Befundungssystem, eingeführt. In 2015 (Version 2) und 2019 (Version 2.1) folgten weitere Adjustierungen. Tumorsuspekte Läsionen in der Prostata (Abb. 2) erhalten in der MRT hierbei eine Wertung auf der Skala 1 bis 5 (1 = kein auffälliges Areal, 5 = hochgradiger Tumorverdacht).

Durch diese Befunderstellung kann eine von der bisherigen Prostatabildgebung nicht erlangte Sensitivität für die Detektion von klinisch signifikanten Tumoren erreicht werden (Tab.). Vice versa gilt auch, dass ein

unauffälliges MRT der Prostata mit hoher Zuverlässigkeit ein klinisch signifikantes Karzinom ausschließt. So zeigte sich in einer größeren retrospektiven Analyse exemplarisch, dass bei Patienten mit negativem MRT im Rahmen der Abklärung eines Prostatakarzinomverdachts in 84 Prozent (ohne Biopsie) bzw. 96 Prozent (nach initial negativer Biopsie) nach 4 Jahren Nachbeobachtungszeit weiterhin kein Prostatakarzinom festgestellt werden konnte (13). Weitere Studien unterstrichen zudem den hohen negativen prädiktiven Wert der mpMRT der Prostata. Bei Patienten mit PSA-Erhöhung und/oder positivem Tastbefund konnten bei Vorliegen eines negativen mpMRT in unter 8 Prozent ein klinisch signifikanter Tumor festgestellt werden (14).

Die Berücksichtigung dieser geringen, jedoch vorhandenen diagnostischen Lücke ist für die behandelnde Urologin und den behandelnden Urologen eine Herausforderung. Es sollte in diesem Spannungsfeld nach ausführlicher Aufklärung und in Abhängigkeit des individuellen Sicherheitsbedürfnisses dem Patienten, insbesondere wenn er noch jung ist, trotz negativem MRT bei entsprechendem klinischen Verdacht eine Prostatabiopsie zusätzlich angeboten werden (5).

Trotz der Verankerung der mpMRT der Prostata in den aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, findet sich die mpMRT vor Prostatabiopsie aktuell jedoch noch nicht in den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), sodass die Erstattung der MRT bei gesetzlich versicherten Patienten weiterhin mit gewissen Hürden verbunden ist.

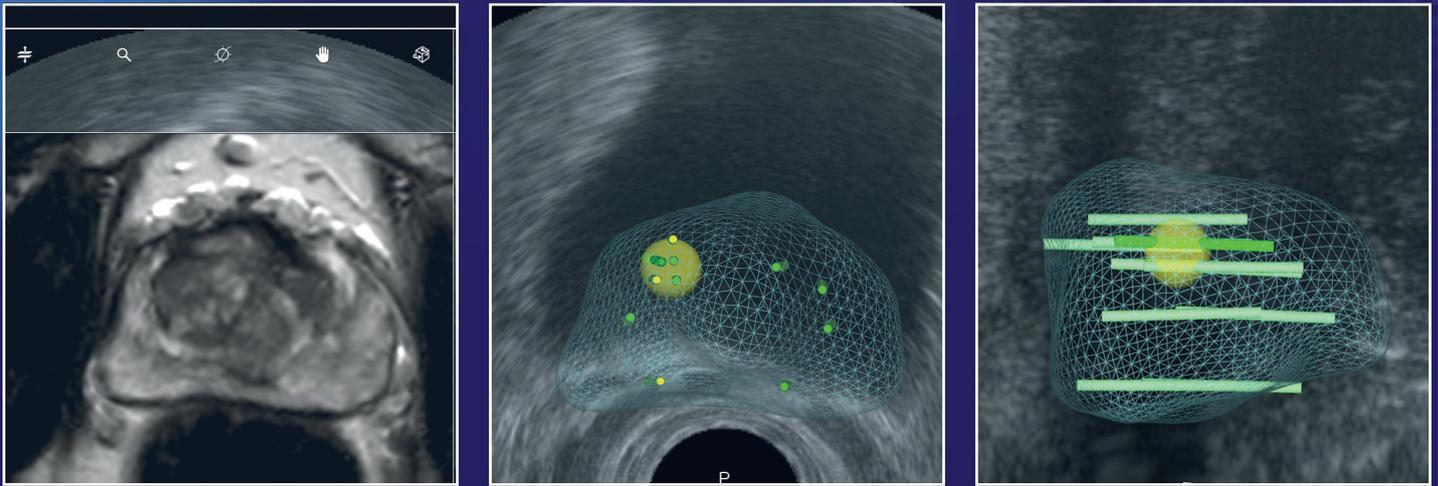


Abb. 3: MRT-/TRUS-Fusionsbiopsie: Aus der MRT (transversal) mit anterior gelegener Läsion erstellt der Urologe ein 3D-Modell der Prostata inkl. suspekter Areale (gelb markiert). Diese können dann stereotaktisch mittels transrektaler Sonografie zielsicher (transversal und sagittal) biopsiert (grüne Biopsiekanäle) und gespeichert werden

Die bi-parametrische MRT: Ein innovativer Ansatz?

Um der hohen Komplexität einer qualitätsgesicherten Erstellung des Prostata-MRT gerecht zu werden, hat die „Arbeitsgemeinschaft Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik“ in Deutschland Untersuchungsprotokolle spezifiziert und Curricula für Radiologinnen und Radiologen entwickelt. Vor allem in den skandinavischen Ländern und in Großbritannien wird zusätzlich, unter anderem aufgrund der eingeschränkten Anzahl verfügbarer MRT-Scanner, eine neue Versorgungsmöglichkeit geboten: So wird in diesen Ländern die multiparametrische MRT mit drei Sequenzen (T2, DWI, DCE) um die Kontrastmittelphase reduziert. Diese „bi-parametrischen“ MRT (bpMRT) – mit also lediglich 2 Sequenzen ohne Kontrastmittel – ist eine vollkommen nicht-invasive Diagnostik bei gleichzeitig reduzierter Scanzeit (circa 15 min vs. 45 min) und geringeren Material- und Personalkosten (15).

In mehreren Studien konnte die Nicht-Unterlegenheit der bpMRT bereits nachgewiesen werden (16, 17). In einer Metaanalyse mit mehr als 5.000 Teilnehmern war die gepoolte Spezifität (0,81 bpMRT vs. 0,82 mpMRT) bei einer leicht reduzierten Sensitivität (0,77 bpMRT vs. 0,81 mpMRT) nahezu gleichwertig (18).

Unterschiede zwischen beiden Protokollen bestehen in hochspezifischen Verlaufsfra gestellungen oder bei unklaren Befunden. Da die Sicherung und die pathologische Aufarbeitung von suspekten Arealen die Basis für die Prostatakarzinomtherapie

darstellen und aktuell keine Therapie ohne vorherige biopsische Sicherung erfolgt, besitzt diese diagnostische Ungenauigkeit de facto eine nur geringe Bedeutung. Weitere aktuell anlaufende, prospektiv randomisierte Studien wie die PRIME-Studie adressieren den präzisen diagnostischen Unterschied, sodass die Wertigkeit des bpMRT für die urologisch-radiologische Risikostratifizierung noch präziser beurteilt werden kann.

MRT und Biopsie

Die konventionelle, ultraschallgestützte Prostatastanzbiopsie erlaubt durch randomisiert verteilte Stanzzyylinder Informationen zu möglichen Tumorarealen der peripheren Zone. Im Rahmen einer mpMRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie werden zusätzlich Biopsien aus suspekten Arealen der entsprechenden MRT entnommen. Durch die stereotaktische Biopsie kann die präzise MRT-Diagnostik mit den Live-Bildern des Ultraschallgeräts kombiniert werden. Dies erlaubt eine genauere dreidimensionale Planung, eine präzise Nadelführung und die exakte Dokumentation des Biopsieorts im 3D-Modell für mögliche spätere Untersuchungen und Therapien (Abb. 3).

Im Rahmen der PROMIS- und der PRECISION-Studie konnte gezeigt werden, dass die MRT-/TRUS-fusionierte Stanzbiopsie die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome erhöht und diejenige der klinisch insignifikanten Tumore reduziert. Durch dieses Phänomen können eine Überdiagnostik und Übertherapie verhindert werden.

Durch die Stereotaxie werden zudem Regionen der Prostata wie der Apex oder anteriore Areale besser dargestellt. Dies ist ein entscheidender Unterschied, da die randomisierte Biopsie gerade diese Regionen in der Regel schlecht erreicht bzw. adressiert (19–21). Hierdurch können unnötige Wiederholungsbiopsien reduziert und die schnellere Einleitung einer definitiven Therapie erreicht werden.

Gerade für Ultraschall-erfahrene Untersucherinnen und Untersucher im niedergelassenen Bereich ist die sogenannte „kognitive Fusionsbiopsie“ der Prostata, bei der die im mpMRT-suspekten Befunde direkt im konventionellen Ultraschall aufgesucht werden, eine onkologisch gleichwertige und technisch einfache Alternative, weil kein zusätzliches Equipment benötigt wird (12). Erste Analysen legen zusätzlich die Vermutung nahe, dass die MRT mit nachfolgender Fusionsbiopsie, insbesondere beim Verzicht auf Biopsien bei negativem MRT, kosteneffizienter ist (22).

Transrektaler oder perinealer Zugangsweg

Trotz der Fortschritte in der modernen Bildgebung bedarf es weiterhin einer histologischen Sicherung des Befunds vor Einleitung einer Therapie. Der Großteil dieser Biopsien erfolgt weltweit weiterhin ultraschallbasiert, randomisiert-systematisch und transrektal (23). Durch zunehmende Antibiotikaresistenzen treten Harnwegsinfektionen, Prostatitis und Bakteriämie in Abhängigkeit von Erhebung und geografischer Region bei circa 5 Prozent der Patienten auf. Durch die

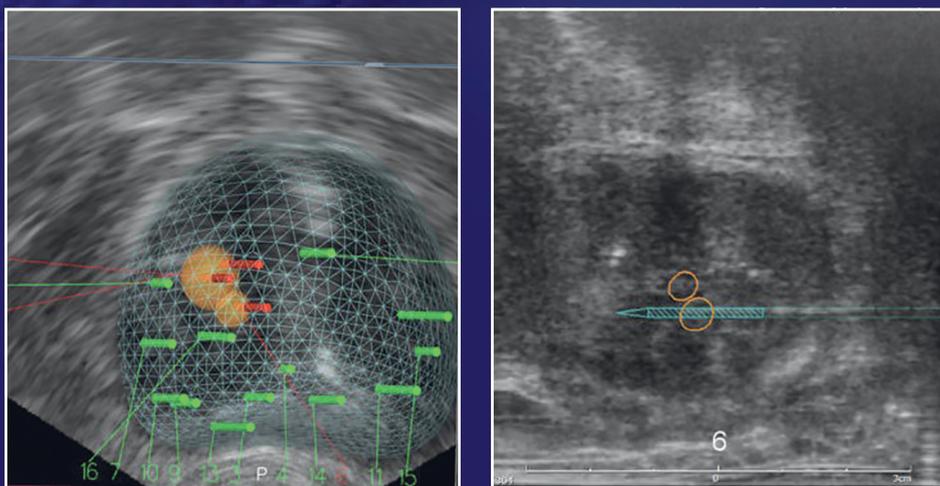


Abb. 4: Während der transperinealen Biopsie wird der Biopsiekanal im Ultraschall detektiert

zunehmende Verbreitung multiresistenter Mikroorganismen ist die Tendenz infektiologischer Komplikationen steigend, sodass die mpMRT-Diagnostik auch zur Reduktion der Biopsieanzahl und zur kritischen Prüfung der Biopsieindikation genutzt werden kann (24–27). Auch durch den perinealen Zugangsweg zur sterilen Probenentnahme wird eine deutliche Reduktion der Infektions-assoziierten Komplikationen bei einer mindestens gleichwertigen Detektionsrate an klinisch signifikanten Tumoren erreicht. Insbesondere anterior gelegene Tumoren können zudem bei diesem Zugangsweg besser detektiert werden (28). Zusätzlich kann in der Regel auf die Analgesiedierung verzichtet werden (24–27).

Die perineale Fusionsbiopsie in Lokalanästhesie bietet somit die Möglichkeit zur Reduktion der iatrogenen Morbidität und Invasivität bei gesteigerter Tumordetektionsrate (Abb. 4).

Präzisionsdiagnostik macht aktive Überwachung sicherer

Zur Reduktion der Übertherapie bei Niedrig-Risiko-Karzinomen ist die aktive Überwachung mittlerweile eine fest etablierte Option der onkologischen Therapie. Die Mehrheit der Protokolle für die Initialisierung und Kontrolle der aktiven Überwachung basieren auf den klassischen klinischen Parametern: PSA-Wert, klinisches Stadium und histopathologische Ergebnisse der systematischen Biopsie (29, 30). Aufgrund der oben genannten Vorteile der MRT-gestützten Lokaldiagnostik scheint es naheliegend, dass diese eine zielgerichtete und sicherere aktived Überwachung

ermöglicht. Die systematische Biopsie ist gegenüber der Stereotaxie sowohl für die Initialisierung (31–33) als auch die Kontrolle (34–38) der aktiven Überwachung nur eingeschränkt geeignet. Daher empfiehlt auch die 2021 modifizierte S3-Leitlinie Prostatakarzinom ein mpMRT vor Einleitung einer aktiven Überwachung (6).

MRT als Verlaufskontrolle bei der aktiven Überwachung?

Je nach Protokoll sind regelmäßige Rebiopsien im Rahmen der aktiven Überwachung notwendig, z. B. nach circa 12 Monaten entsprechend dem PRIAS-Protokoll. Erste prospektiv randomisierte Studien wie die MRIAS- oder die ASIST-Studie zur Integration der MRT-Diagnostik in die aktive Überwachung bestätigen diese Empfehlungen (39–40). Hierbei konnte durch jährliche Kontroll-MRT-Untersuchungen anstatt der sonst obligaten Prostatabiopsien bei 71 Prozent der Männer über drei Jahre auf Biopsien verzichtet werden. Von 167 Männern wurde dabei lediglich in acht Fällen ein klinisch signifikantes Karzinom durch die MRT nicht detektiert. Eine Verschlechterung des onkologischen Langzeitergebnisses durch die verzögert einsetzende definitive Therapie oder eine Fernmetastasierung konnte bis dato bei diesen Patienten nicht festgestellt werden. Daher zeigt sich das Potenzial der MRT auch in diesem Kontext.

Fazit

Deutlich zeigt sich die Überlegenheit eines MRT-gesteuerten Vorgehens in der Primär-

Take Home Messages

1. Die MRT ist eine der Schlüsseltechnologien zur personalisierten Onkologie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms.
2. Mit ihrer Hilfe lässt sich die Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome steigern und die Anzahl der notwendigen Biopsien und die (iatrogene) Morbidität senken.
3. Nach früher und zielgerichteter Diagnosestellung können dadurch die definitive Prostatakarzinomtherapie, eine entsprechende Lebenserwartung vorausgesetzt, die krankheitsspezifische Morbidität und Mortalität gesenkt werden.
4. Insbesondere in der aktiven Überwachung kann die MRT die Patientensicherheit steigern.
5. Vereinfachte Untersuchungsprotokolle wie das bi-parametrische MRT können möglicherweise in Zukunft Dauer und Kosten der Untersuchung senken.

diagnostik, der Therapieplanung und der aktiven Überwachung von Prostatakarzinompatienten. Dies kann Belastungen durch wiederholte Biopsien und Überdiagnostik reduzieren, während gleichzeitig die Qualität der onkologischen Behandlung gesteigert wird. Prozeduren wie die perineale Fusionsbiopsie in Lokalanästhesie und die Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika sowie internistischer Komorbiditäten sind Schlüsselemente einer angepassten Diagnostik und Therapieplanung.

Literaturverzeichnis im Internet unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Interessenkonflikte: Vorhanden.
Siehe unter www.aekhh.de/haeb-lv.html

Prof. Dr. Lars Budäus

Martini-Klinik
Prostatakarzinomzentrum am
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
E-Mail: budaeus@uke.de