

Biopsien reduzieren und Diagnosegenauigkeit erhöhen

Multiparametrische Magnetresonanztomografie der Prostata

Anno Graser

Mit der multiparametrischen Magnetresonanztomografie der Prostata nimmt die Radiologie in der Prostatakarzinomdiagnostik eine immer wichtigere Rolle ein. In diesem Beitrag werden die technischen Grundlagen und die wissenschaftliche Evidenz dieser Technik vermittelt und anhand zweier repräsentativer klinischer Fallbeispiele veranschaulicht.

Die radiologische Diagnostik des Prostatakarzinoms (PCA) hat in der letzten Dekade durch technische Innovationen und verbesserte Verfügbarkeit an Bedeutung gewonnen. Daran haben sowohl Entwicklungen in der Gerätetechnik der Magnetresonanztomografie (MRT) als auch in der Spulen- und Sequenztechnologie Anteil. Obwohl die Untersuchung nach wie vor nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen gehört, steigt die Anzahl der MRT-Untersuchungen kontinuierlich an. Nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 5.1, Stand Mai 2019) wird in der Primärdiagnostik des PCA eine multiparametrische MRT (mpMRT) nach negativer systematischer Stanzbiopsie bei persistierendem PCA-Verdacht empfohlen; hierdurch kann eine gezielte Biopsie geplant werden, deren Ergebnis über weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen entscheidet. Ebenso sollte vor Aufnahme in die aktive Überwachung („active surveillance“, AS) nach Leitlinie eine mpMRT vorgenommen werden.

Im Rahmen der Primärdiagnostik des PCA dient die mpMRT der Detektion und Lokalisation suspekter Herdbefunde. Hierbei lässt sich die Aggressivität eines Tumors anhand gesteigerter Zelldichte und Durchblutung besser abschätzen. Die mpMRT liefert essenzielle Informationen bezüglich der Lokalisation, Größe, Multifokalität und

einer möglichen Kapselüberschreitung des PCA. Dies ermöglicht eine gezielte Stanzbiopsie und eine präzisere pathologische Diagnostik – hieraus resultiert eine bessere Risikoabschätzung, die letztendlich einer individuellen Therapieentscheidung zugrunde liegt. Außerdem wird das Bildmaterial der MRT für die Fusionsbiopsie aus MRT und transrektalem Ultraschall (TRUS) verwendet. Diese Technik ermöglicht eine weitaus genauere Lokalisation von tumorsuspekten Arealen in der Prostata und erhöht die Trefferquote der Biopsie signifikant.

Technik und Systematik: PI-RADS V2.1

Die mpMRT der Prostata ist eine sehr standardisierte Untersuchung mit klaren Qualitätskriterien. Die Grundvoraussetzung ist ein aktueller MRT-Scanner mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (T) oder 3 T, der über eine Mehrkanaltechnik verfügt; diese ermöglicht eine parallele Bildgebung, die für die Akquisition von qualitativ hochwertigen morphologischen Bildern sowie besonders für eine stabile Diffusionsmessung essenziell ist. Hierbei sind moderne 1,5-T-Scanner sogar älteren Modellen mit einer Feldstärke von 3 T überlegen; man definiert also qualitativ hochwertige mpMRT nicht hauptsächlich über die Stärke des Hauptmagnetfeldes, sondern vor allem über die Leistungsfähigkeit der Gradientenmag-

neten und die Anzahl der Eingangskanäle des Scanners.

Die Bezeichnung „multiparametrische“ MRT weist darauf hin, dass voneinander unabhängige Parameter untersucht und bewertet werden. Das sind erstens eine hochauflösende morphologische Darstellung, zweitens eine Messung der Zelldichte durch Diffusionsmessung („diffusion weighted imaging“, DWI) und drittens eine Darstellung der Gewebedurchblutung (Perfusionsmessung). Alle drei Techniken sind nach der Klassifikation gemäß PI-RADS („prostate imaging and reporting data system“) in ihrer aktuell gültigen Version 2.1 obligatorischer Teil einer mpMRT der Prostata. Der Name PI-RADS wurde in Anlehnung an die seit Jahrzehnten etablierte Befundsystematik der Mammografie (BI-RADS) gewählt und verdeutlicht den hohen Grad der Standardisierung in Bilddatenakquisition und Interpretation.

Die PI-RADS-Klassifikation basiert auf den Bilddaten der mpMRT und gibt für jede detektierte PCA-verdächtige Läsion auf einer Skala von 0 bis 5 die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass ein klinisch signifikantes PCA vorliegt. Dabei ist die Kombination aus den drei Parametern Morphologie (Bildgebung in T2-Wichtung in allen drei Raumebenen), Diffusions- und Perfusionsmessung dazu geeignet, ein klinisch signifikantes PCA (csPCA) mit einer diagnostischen Genauigkeit von 90 % nachzuweisen [1]. In einer Metaanalyse lag die Sensitivität bei 0,85, die Spezifität bei 0,71 [2]. Als klinisch relevant werden PCA mit einem Gleason-Score ≥ 7 , einem Volumen $\geq 0,5$ ml oder einer Kapselüberschreitung definiert.

Im Vergleich zur herkömmlichen uroradiologischen Diagnostik erhöht die PI-RADS-Klassifikation die dia-

gnostische Genauigkeit der mpMRT signifikant [3].

In der aktuellen PI-RADS-Version 2.1 sind für die Beurteilung der peripheren Zone die DWI und für die Beurteilung der zentralen Drüsenregionen die morphologischen T2w-Aufnahmen von entscheidender Bedeutung. Hierbei wird auf einer 5-Punkte-Skala gewichtet, wie wahrscheinlich es ist, dass ein csPCA vorliegt, wobei idealerweise festgelegt werden kann, ob ein relevanter Befund vorliegt (Kategorien 4 = hohe und 5 = sehr hohe Wahrscheinlichkeit für eine csPCA) oder nicht (Kategorien 1 = sehr niedrige oder 2 = niedrige Wahrscheinlichkeit für ein csPCA). Kategorie 3 (intermediäre Wahrscheinlichkeit) sollte in den Händen eines erfahrenen Uroradiologen seltener Verwendung finden; Läsionen, die mit einem Score von 3 bewertet wurden, waren in einer aktuellen klinischen Studie in 73 % der Fälle benigne, in 10 % der Fälle entsprachen sie nicht signifikanten PCA mit Gleason-Score 6 und nur in 17 % fanden sich klinisch signifikante Karzinome, wobei in der Studienpopulation ein Alter von über 70 Jahren, ein geringes Prostata-volumen von höchstens 36 ml und ein positiver Tastbefund mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein csPCA innerhalb einer PI-RADS-3-Läsion assoziiert war [3].

In der Version 2.1 der Klassifikation wird die Prostata anatomisch in 39 Sektoren eingeteilt, die anhand ihrer Bezeichnung leicht zugeordnet werden können; beispielsweise wird für jede der drei Etagen (Basis, Mitteldrüse und Apex) die periphere Zone jeder Seite in anterior, posterolateral und posteromedial aufgeteilt und die Transitionalzone in anterior und posterior. Idealerweise enthält der radiologische Befundbericht der mpMRT eine grafische Darstellung der Prostata und der PCA-suspekten Läsionen, welche es dem Urologen ermöglicht, die Lokalisation eines suspekten Befundes sofort optisch zu erfassen (siehe **Abb. 1**). Das Q2-Zertifikat „MR-Prostatographie“ der AG Uroradiologie der Deutschen Röntgengesellschaft weist Radiologen aus, die die technischen und qualifikatorischen Voraussetzungen für die mpMRT erfüllen. Entsprechende Einrichtungen in Ihrer Nähe können einer ständig aktualisierten Liste entnommen werden [4].

Evidenz

In der jüngsten Vergangenheit sind bedeutende multizentrische klinische Studien publiziert worden, die einen hohen Grad an Evidenz aufweisen und daher die wissenschaftliche Beurteilung der mpMRT relevant beeinflussen. Die beiden wichtigsten sollen hier stellvertretend vorgestellt werden.

Die PROMIS-Studie, die an elf Zentren in Großbritannien durchgeführt und im Februar 2017 in The Lancet publiziert wurde, sollte Evidenz für die mpMRT als Triage-Untersuchung liefern, die einerseits unnötige Prostatabiopsien vermeiden hilft und andererseits die diagnostische Genauigkeit der Biopsie erhöhen kann [5]. Hierfür wurden in einer gepaarten Kohortenstudie

die mpMRT-Biopsie einerseits und die mit transrektalem Ultraschall (TRUS) unterstützte Biopsie andererseits mit der TPM („template mapping“)-Biopsie als Referenzstandard verglichen. 740 Männer wurden in die Studie aufgenommen, von denen 576 mittels mpMRT untersucht wurden. 408 der Männer (71 %) hatten ein PCA, wobei dieses in 230 Fällen (40 %) klinisch signifikant war. Die mpMRT hatte gegenüber der TRUS-Biopsie eine signifikant höhere Sensitivität für csPCA (93 % vs. 48 %) bei geringerer Spezifität (41 % vs. 96 %). Aus dieser Studie wurde gefolgert, dass bis zu 27 % aller primären Biopsien durch den Einsatz der mpMRT vermieden werden könnten, wobei durch diese Strategie um 5 % weniger signifikante PCA detektiert

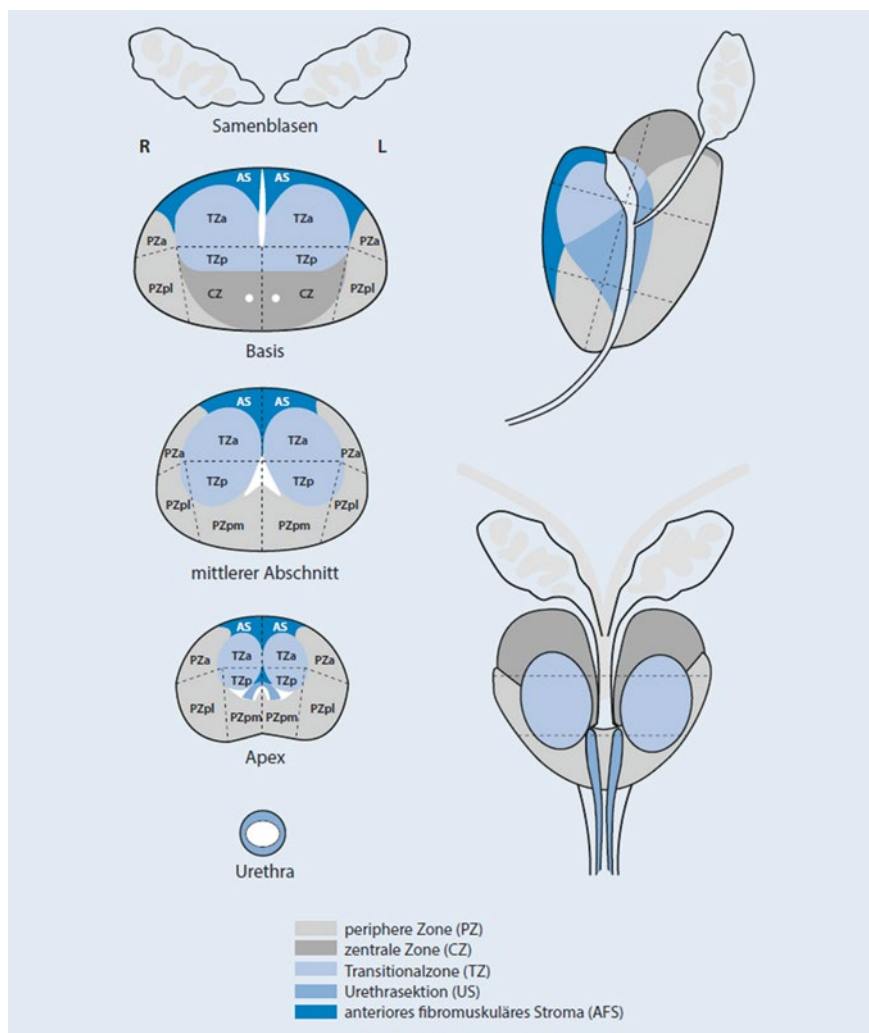


Abb. 1: Anatomisches Schema der Prostata für die Befundkommunikation nach PI-RADS V2; aus: Franke T et al. PI-RADS 2.0 for Prostate MRI. Radiologe. 2017; 57: 665-78

würden. Wenn die mpMRT zur Steuerung der Biopsie eingesetzt werden könnte, würde diese Strategie zur Detektion von 18 % mehr signifikanten Karzinomen führen. Außerdem zeigen die Ergebnisse der Studie, dass durch den Einsatz der mpMRT die Überdiagnostik von nicht signifikanten PCA reduziert werden kann.

In der im Mai 2018 im New England Journal of Medicine veröffentlichten PRECISION-Studie wurden im Multi-center-Setting 500 Männer an 23 Zentren in elf Ländern mit einem klinischen PCA-Verdacht in zwei Gruppen randomisiert: Die mpMRT-gesteuerte Biopsie

von PCA-verdächtigen Arealen in Gruppe 1, wobei Männer ohne PCA-Verdacht in der MRT keine Biopsie erhielten, oder Standard-TRUS-Biopsie in Gruppe 2 [6]. 78 der 252 Patienten (28%), die mittels mpMRT untersucht wurden, hatten hierbei keinen PCA-Verdacht in der MRT und wurden daher nicht biopsiert. Ein csPCA wurde in Gruppe 1 (MRT-Gruppe) bei 38 % der Studienteilnehmer gefunden, in Gruppe 2 hingegen nur bei 26%. Die Diagnose eines klinisch nicht signifikanten PCA wurde in der MRT-Gruppe weniger häufig gestellt (adjustierte Differenz: -13%). Diese höchst bedeutsa-

me randomisierte klinische Studie liefert somit wertvolle Evidenz für den Einsatz der mpMRT als primäres diagnostisches Mittel bei Männern mit klinischem PCA-Verdacht: Eine Risikoeinschätzung mittels mpMRT bei Biopsie-naiven Männern erwies sich gegenüber der Standarddiagnostik mittels TRUS-Biopsie als überlegen.

Auch eine aktuelle Metaanalyse zum Thema führte zu der Schlussfolgerung, dass die mpMRT dazu in der Lage ist, csPCA genau zu detektieren und hilft, unnötige Biopsien bei vorher niemals biopsierten (Biopsie-naiven) Männern zu vermeiden [7].

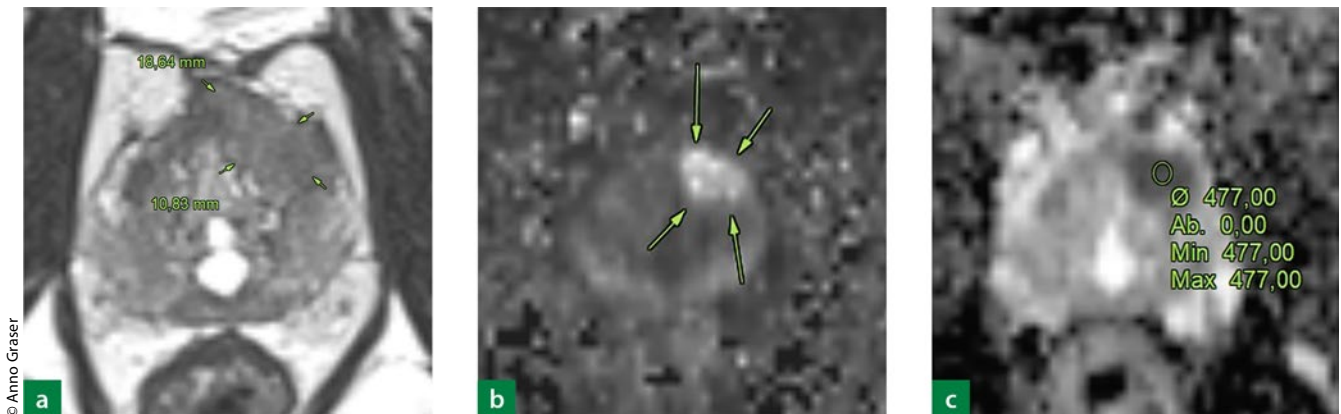


Abb. 2a: Transversale T2-gewichtete 3D-SPACE-Sequenz der Prostata. Anteriores PCA mit 19 mm Maximaldurchmesser in der linken anterioren Transitionalzone der Mitteldrüse. **b:** Die Raumforderung aus a) zeigt eine hochgradige Diffusionsrestriktion: starke Signalanhebung in der Diffusionsmessung. **c:** Signalabsenkung in der ADC-Karte („apparent diffusion coefficient“), der gemessene ADC-Wert ist stark erniedrigt.

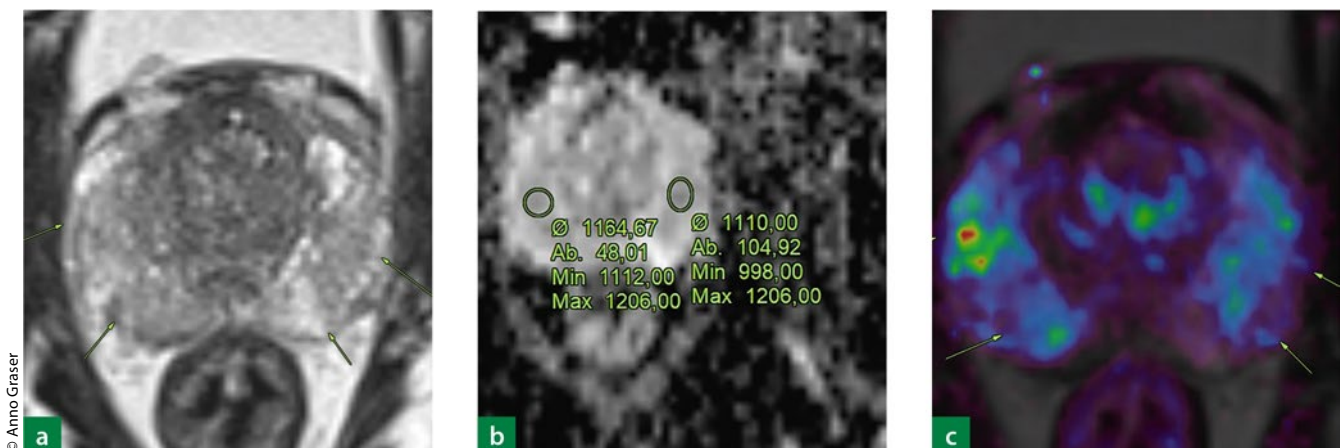


Abb. 3a: Diffuse Signalabsenkungen in der T2-gewichteten 3D-SPACE-Sequenz in der peripheren Zone der Prostata sind typisch für die chronische Prostatitis (Pfeile). **b:** Eine diffuse, nicht Prostatakarzinom-typische Absenkung der ADC-Werte („apparent diffusion coefficient“) aus der Diffusionsmessung wird häufig bei der aktiven chronischen Prostatitis gefunden und spricht für eine mäßige Hyperzellulrität durch die Einwanderung von Granulozyten. **c:** Charakteristisch für die aktive chronische Prostatitis ist die Hyperperfusion der peripheren Zone (hier eine repräsentative Schicht aus der farbkodierten Perfusionsmessung).

Klinische Fallbeispiele

Fall 1: 52-jähriger Patient mit positiver Familienanamnese

Wie beschrieben, wird nach der aktuellen Leitlinie Prostatakarzinom eine mpMRT nach negativer Biopsie bei persistierendem PCA-Verdacht empfohlen. In diesem ersten klinischen Fall möchte ich Ihnen einen 52-jährigen Patienten mit positiver Familienanamnese vorstellen (Vater und Großvater PCA, jeweils vor dem 60. Lebensjahr). Bei kleiner Prostata von weniger als 30 ml Volumen wurde aufgrund eines PSA-Anstieges von 1,5 ng/ml auf 2,8 ng/ml zunächst eine TRUS-Biopsie vorgenommen, die bei negativem Tastbefund keinen PCA-Nachweis erbrachte. Sechs Monate nach der Biopsie erfolgte bei weiterem PSA-Anstieg auf 3,47 ng/ml die mpMRT. Anhand dieses Falles möchte ich Ihnen die systematische radiologische Bildanalyse näherbringen.

Zunächst erfolgt die Betrachtung der transversalen und sagittalen T2-Wichtung, wobei erstere in unserer Institution als sogenannte 3D-SPACE-Sequenz mit einer Schichtdicke von 1 mm akquiriert wird. Neben einer ersten orientierenden Beurteilung der gesamten Prostata erlauben diese beiden Messungen die Bestimmung des Prostata Volumens.

Im nächsten Schritt wird zunächst die periphere Zone (PZ) analysiert, da in dieser bis zu 80% aller PCA entstehen. In dieser anatomischen Region führt nach PI-RADS V2 die Diffusionsmessung; diese muss also besonders gründlich betrachtet werden, wobei sowohl die hohe B-Wert-Messung als auch die ADC-Wertbasierte Analyse erfolgt (ADC: „apparent diffusion coefficient“). PCA zeigen ein hohes, also helles Signal bei hohen B-Werten und gleichzeitig eine signifikante Absenkung der ADC-Werte auf $500\text{--}800 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, also ein niedriges Signal in der ADC-Karte [8].

Im vorliegenden Fall zeigte die DWI in der PZ keinen PCA-suspekten Befund. In der Transitionalzone wird nun zunächst die morphologische Bildgebung betrachtet; hier findet sich bei unserem Patienten in der linken anterioren Mitteldrüse eine bohnenförmige leicht unscharf berandete Raumforderung mit einer Ausdehnung von $19 \times 10 \text{ mm}$ (Abb. 2a). Diese Raumforderung weist eine PCA-typische hochgradige Zelldichtesteigerung auf, welche

sich in einer Diffusionsrestriktion äußert; das Signal bei hohem B-Wert ist stark angehoben (Abb. 2b) und es ist eine Absenkung des ADC-Wertes auf unter $500 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ feststellbar (Abb. 2c). Die Läsion ist nicht signifikant hypervaskularisiert (nicht abgebildet). In einer MRT/TRUS-Fusionsbiopsie wurde ein PCA mit Gleason-Score 8 gesichert.

Fall 2: 51-jähriger Patient mit massivem PSA-Anstieg

Auch dieser Patient ist mit 51 Jahren noch jung und hat keine Vorerkrankungen der Prostata. Besorgniserregend ist der Verlauf des PSA-Wertes bei einem Volumen der Drüse von 30 ml: Über zwölf Monate kam es zu einem Anstieg von 2,5 ng/ml auf zuletzt 4,72 ng/ml. Sonografisch und in der digital rektalen Untersuchung ergab sich kein auffälliger Befund.

Die mpMRT ist zur Beurteilung dieser Situation, in der der Patient die primäre Stanzbiopsie ablehnte, hervorragend geeignet. Sie zeigt bei nur geringer BPH eine in ihrer Signalintensität in allen drei Etagen diffus abgesenkte periphere Zone in der T2w (Abb. 3a), die im Volumen gut erhalten ist; in der morphologischen Bildgebung ist keine umschriebene Raumforderung erkennbar. Die hier entscheidende Diffusionsmessung erbringt keinen PCA-verdächtigen Befund; vielmehr zeigt sich eine gering ausgeprägte ubiquitäre Zelldichtesteigerung der PZ mit diskreter Signalsteigerung in der DWI und einer Absenkung der ADC-Werte auf $1,0\text{--}1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Abb. 3b). Dieser Befund ist vergesellschaftet mit einer deutlichen Hyperperfusion der PZ ohne Nachweis einer Wash-out-Kinetik (Abb. 3c). Insgesamt kann hier die Diagnose einer aktiven chronischen Prostatitis (PI-RADS-Kategorie 2) gestellt werden. Es wurde nicht stanzbiopsiert, sondern testgerecht antibiotisch therapiert; die Verlaufskontrolle des PSA-Wertes nach drei Monaten ergab 2,89 ng/ml.

Fazit

Die mpMRT hat sich in den letzten Jahren zu einer wichtigen Säule in der Diagnostik des PCA entwickelt. Sie ermöglicht gezielte Stanzbiopsien, besonders in Form der MRT/TRUS-Fusionsbiopsie. Aktuelle wissenschaftliche Daten unterstützen den Einsatz der Methode als primäre Untersuchung vor einer Biopsie, da

sich bei negativer mpMRT unnötige Biopsien vermeiden lassen. In der mpMRT werden klinisch signifikante PCA mit höherer Sensitivität detektiert als solche, die nicht signifikant sind, also etwa sehr klein oder gut differenziert. Außerdem liefert die mpMRT ein exaktes Staging des PCA und kann so helfen, individuelle Therapieentscheidungen und Risikostratifizierungen zu verbessern.

Literatur

1. Mathur S et al. Correlation of 3T multiparametric prostate MRI using prostate imaging reporting and data system (PIRADS) version 2 with biopsy as reference standard. *Abdom Radiol. (NY)* 2019; 44: 252-8
2. Zhang L et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2017; 27: 5204-14
3. Sheridan AD et al. Risk of Clinically Significant Prostate Cancer Associated With Prostate Imaging Reporting and Data System Category 3 (Equivocal) Lesions Identified on Multiparametric Prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 210: 347-57
4. <https://www.ag-uro.drg.de/de-DE/6376/zertifizierte-experten/abgerufen-am-1.12.20>
5. Ahmed HU et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017; 389: 815-22
6. Kasisvanathan V et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1767-1777
7. Becerra MF et al. Performance of Multiparametric MRI of the Prostate in Biopsy Naïve Men: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Urology.* 2020; <https://doi.org/fmnd>
8. Manetta R et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg.* 2019; 8 (Suppl 3): S216-22



Prof. Dr. med. Anno Graser
Radiologie München
Burgstraße 7
80331 München
E-Mail: a.graser@radiologie-muenchen.de

Der Autor leitete über zehn Jahre die Uroradiologie am Klinikum der Universität München-Großhadern, bekleidete die erste Professur für onkologische Bildgebung in Deutschland und führt als Arzt in der Radiologie München aktuell mehr als 1.500 Prostata-MRTs jährlich durch.