

Prostatakarzinom

Neue Entwicklungen in der Diagnostik, Monitoring und Behandlung

Die Einführung der PSA-Bestimmung in den 80er Jahren hat zu einer Steigerung der Diagnose von Prostatakarzinomen sowie zu einer Stadienverschiebung zu kleineren, gut differenzierten, lokalisierten Tumoren geführt (1). Aufgrund des Risikos von Überdetektion von klinisch nicht relevanten Karzinomen und der damit verbundenen möglichen Überbehandlung mit entsprechender Morbidität ist die Vorsorgeuntersuchung des Prostatakarzinoms, insbesondere mittels PSA, in Frage gestellt worden (2,3). Aus diesem Grund beobachtet man in der Klinik heutzutage einen Einstellungswandel, mit einer Änderung der entsprechenden Behandlungsalgorithmen. Die aktuell etablierten kurativen Therapieoptionen beinhalten chirurgische (radikale Prostatektomie) und strahlentherapeutische (intensitätsmodulierte extrakorporelle Bestrahlung, Brachytherapie) Ansätze.

Seit einigen Jahren wird zudem die „active surveillance“ (AS) als sinnvolle Option für ausgewählte Patienten mit gut differenzierten, organbegrenzten „low risk“ Karzinomen mit kleinem Volumen angesehen (4,5). Die „active surveillance“ beinhaltet engmaschige Kontrollen inklusive Rebiopsien und basiert auf dem geringen Progressions- und Metastasierungsrisiko von gut differenzierten Prostatakarzinomen. Im Rahmen der AS ermöglichen die regelmässigen Verlaufskontrollen die Erkennung einer allfälligen Tumorprogression und das Einleiten einer kurativen Therapie. Es gibt bis jetzt keine Hinweise für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in dieser Population (4). Dennoch ist die Genauigkeit der diagnostischen Modalitäten sowohl für die Primärdiagnose vom Prostatakarzinom als auch im Kontext der „active surveillance“-Verlaufskontrollen aktuell unzureichend.

Aktuelle Einschränkungen der diagnostischen Verfahren beim Prostatakarzinom

Primärdiagnose des Prostatakarzinoms

Die Standardmethode für die Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms ist die transrektale, ultraschallgesteuerte, systematische 10 bis 12-fach-Prostatastanzbiopsie. Jedoch hat sich gezeigt, dass die zufällig-systematische Biopsie, so wie das PSA, in der Diagnose des Prostatakarzinoms wenig zuverlässig sind. Die Stanzbiopsie unterliegt Stichprobenfehler und viele Männer mit erhöhtem PSA werden wiederholten Biopsien ausgesetzt, bevor die Diagnose Prostatakarzinom gestellt werden kann (6). Weiter findet sich eine Unterschätzung des Differenzierungsgrades in der Biopsie in bis 40% aller Fälle (Upgrading) und eine Unterschätzung der Ausdehnung des Karzinoms in bis zu 90% der Fälle (Upstaging) (7,8), verglichen mit den Präparaten nach radikaler Prostatektomie. Weiter werden viele klinisch nicht relevante Karzinome diagnostiziert. Das ideale diagnostische Verfahren würde somit nur klinisch rele-



Dr. med.
Silvan Boxler
Bern



Dr. med.
Daniel P. Nguyen
Bern



Prof. Dr. med.
Georg N. Thalmann
Bern

vante Prostatakarzinome, allerdings mit einer höheren Genauigkeit, zwecks Reduktion der Überdetektion und -behandlung nachweisen. Wiederholte Prostatabiopsien sind für den Patienten unangenehm und bergen das Risiko von Infektionen bis hin zu schweren septischen Ereignissen (9).

Diagnostik/Monitoring im Rahmen der Active Surveillance

Aktuelle „active surveillance“-Protokolle richten sich nach dem klinischen Tumorstadium, der PSA-Kinetik und den Tumoreigenschaften in wiederholten Biopsien für Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung (4,10). Die Risikokategorien des Prostatakarzinoms sind in Tabelle 1. zusammengefasst. Rund 30% aller Männer unter „active surveillance“ werden im Verlauf eine definitive Therapie brauchen (4). Ähnlich wie für die Primärdiagnose vom Prostatakarzinom besteht die Möglichkeit, dass der beobachtete Tumor oder eine Progression desselben in der Verlaufsbioptie verpasst wird.

Vor diesem Hintergrund zeigen neue Entwicklungen wie die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) als bildgebendes Verfahren und die Kombination von mpMRT und Biopsie mittels transrektalem Ultraschall (MR/TRUS-Fusionsbiopsie) vielversprechende Ergebnisse und eröffnen potenziell auch neue therapeutische Optionen.

Entwicklungen im Bereich der Bildgebung – die multiparametrische MRT

Die mpMRT besteht aus den gängigen Standardsequenzen T1 und T2 sowie aus den funktionellen Sequenzen diffusionsgewichtet (DWI), dynamisch Kontrastmittel-verstärkt (DCE) und ggf. der Protonenspektroskopie (H). Eine kürzlich veröffentlichte Metaana-

TAB. 1 Risikokategorien des Prostata-CA (11)	
Risikogruppe	Stadium
Low risk	T1-T2a UND PSA < 10ng/ml UND Gleason ≤6
Intermediate risk	T2b UND/ODER Gleason score ≤7 ODER PSA ≤20
High risk	≥T2c ODER PSA >20 ODER Gleason 8–10

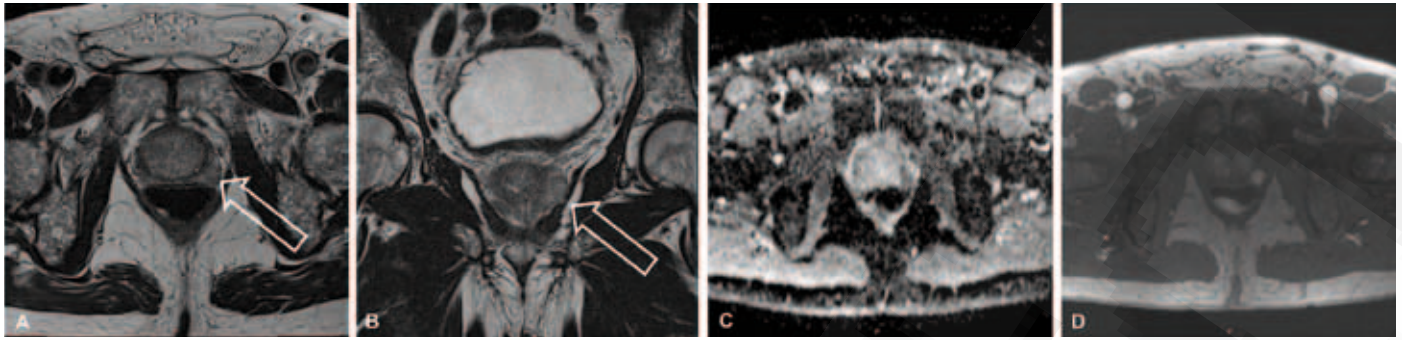


Abb. 1: Multiparametrische MRT Untersuchung der Prostata mit Läsion (3 Tesla, ohne Endorektalspule). A: T2 gewichtete Sequenz transversal mit auffälliger Läsion peripher links (Pfeil). B: T2 gewichtete Sequenz coronar mit Läsion (Pfeil). C: Diffusionssequenz (DWI) mit gut sichtbarer Diffusionsrestriktion (dunkel) im Bereich der Läsion. D: Kontrastmittelsequenz (DCE) mit deutlicher Kontrastmittelaufnahme (hell) im Bereich der Läsion. Histologisch zeigte sich in der Biopsie ein Adenokarzinom mit einem Gleason score 3+4=7.



Abb. 2: Patient in Linksseitenlage während der Biopsie. Über einen Monitor kann er den Biopsieprozess mitverfolgen

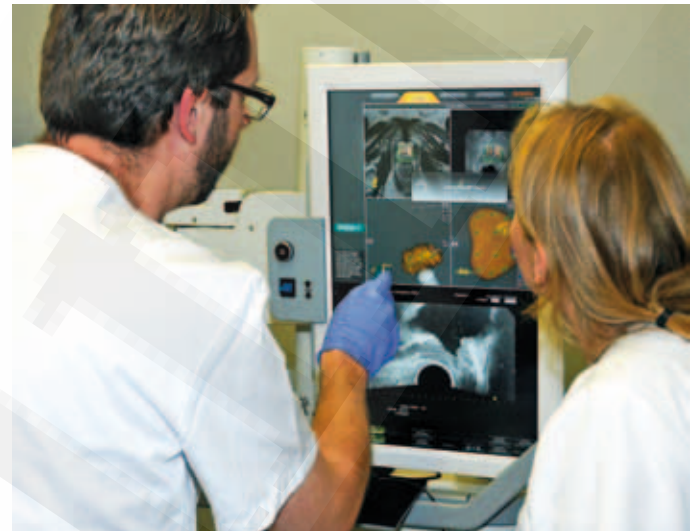


Abb. 3: An der Konsole wird die Biopsie geplant und unter Visualisierung mittels Ultraschall millimetergenau entnommen.

lyse zeigte eine Sensitivität von 74% und Spezifität von 88% für die Detektion und Lokalisation von Prostatakarzinomen (11). Die diagnostische Genauigkeit ist somit höher, verglichen mit PSA und Standardbiopsie, wenn nur klinisch signifikante Prostatakarzinome (Volumen >0.5ml, Gleason ≥ 7) betrachtet werden (12). Diesbezüglich zeigten weitere Studien, dass die mpMRT eine hohe Sensibilität, Spezifität und einen hohen negativen Vorhersagewert (negative predictive value) für ein Upgrading oder Upstaging in der Bestätigungsbiose hat (13, 14).

Diese schnell vorangehenden Fortschritte im Bereich der mpMRT der Prostata öffneten die Tür für deutlich genauere Biopsieverfahren wie z.B. die Entwicklung der MRT/transrektaler Ultraschall (TRUS) fusionierten Stanzbiopsie der Prostata. Eine alleinige mpMRT gesteuerte Biopsie ist zeitlich sehr aufwändig und für den Patienten aufgrund der Lagerung im MRT unangenehm. Weiter werden in MRT gesteuerten Biopsien üblicherweise nur gezielte Proben entnommen, so dass eine im MRT nicht sichtbare Veränderung verpasst würde.

Möglichkeiten MRT/TRUS Fusion und Biopsie

Mittels verschiedener Systeme können mpMRT-Bilder mit live Ultraschall-Bildern kombiniert und fusioniert werden. Je nach Lokalisation der Tumorherde in der mpMRT kann der Urologe die Anzahl der Biopsien im tumorverdächtigen Bereich steigern oder alternativ die MRT/TRUS gebrauchen, um zielgerichtete Biopsien durchzuführen. Eine neuere Übersichtsarbeit

zeigte, dass eine limitierte Anzahl zielgerichteter Biopsien eine mindestens gleich gute Risikostratifizierung (signifikantes Prostatakarzinom) versus Standard-Biopsien erzielen konnten (16) – bei deutlicher Reduktion der Biopsiezahl. Vergleiche zwischen dem Gleason score der Biopsie und von Präparaten nach radikaler Prostatektomie zeigten eine hervorragende Übereinstimmung mit bis zu 90% (17).

Weiter werden mit den aktuell für die MR/TRUS Fusionsbiopsien zur Verfügung stehenden Geräten die Biopsielokalisationen aufgezeichnet und gespeichert, so dass die Rebiopsie, z.B. bei Patienten unter AS, den vorgängig entnommenen Biopsien angepasst werden können. In Zukunft werden zur Verlaufsbeurteilung unter Umständen nur noch gezielte Biopsien entnommen werden müssen. Somit erfolgt die AS nicht auf der Ebene der gesamten Prostata, mit dem Risiko eine Läsion bei der Rebiopsie nicht mehr zu treffen, sondern sogar auf der Ebene der einzelnen Tumor-Läsion und eine wahre „Überwachung“ wird möglich.

Der logische nächste Schritt – die fokale, organerhaltende Behandlung

Da es mittels mpMRT erstmals zuverlässig gelingt die Ausdehnung des Prostatakarzinoms zu bestimmen und mittels neuer Biopsieverfahren zu bestätigen, bietet sich wie in vielen anderen Organen eine organerhaltende Therapie an. Für die fokale Therapie der Prostata aktuell am häufigsten eingesetzten Verfahren sind die high intensity focused ultrasound (HIFU)-Methode und die Kryotherapie. Beide

Methoden zeigen bisher, verglichen mit den radikalen Verfahren, sehr vorteilhafte Nebenwirkungsprofile mit tiefen Raten an Inkontinenz und Impotenz (18). Onkologische Langzeitdaten zu fokalen Therapieverfahren sind aktuell noch ausstehend und werden mit grosser Spannung erwartet.

Dr. med. Silvan Boxler
Dr. med. Daniel P. Nguyen
Prof. Dr. med. George N. Thalmann
Universitätsklinik für Urologie
Inselspital, 3010 Bern
Daniel.Nguyen@insel.ch

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

Take-Home Message

- ◆ Die Einführung der mpMRT und der MRT/TRUS Fusionsbiopsie hat, dank einer besseren Risikostratifizierung, zu einer deutlichen Verbesserung des Managements von Patienten mit Prostatakarzinom geführt
- ◆ Patienten unter AS können zuverlässiger Verlaufskontrolliert werden
- ◆ Neue Therapieverfahren, wie die fokale Therapie des Prostatakarzinoms, werden in Zukunft eine wichtige Rolle spielen

Literatur:

1. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2141–2149.
2. Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, et al. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2581–2584.
3. Moyer VA; US preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2).
4. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126–131.
5. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*;58(6):831–835.
6. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, Barry MJ. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1395–1400.
7. Moussa AS, Kattan MW, Berglund R, Yu C, Fareed K, Jones JS. A nomogram for predicting upgrading in patients with low- and intermediate-grade prostate cancer in the era of extended prostate sampling. *BJU Int* 2010;105(3):352–358.
8. Falzarano SM, Zhou M, Hernandez AV, Moussa AS, Jones JS, Magi-Galluzzi C, et al. Can saturation biopsy predict prostate cancer localization in radical prostatectomy specimens: a correlative study and implications for focal therapy. *Urology* 2010; 76(3):682–7.
9. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–892.
10. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer version 1.2015. *J Natl Comp Canc Netw* 2013;11(12):1471–1479.
11. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53:68–80.
12. De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2014;202:343–51.
13. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015:1–9.
14. Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. *Cancer* 2013:3366.
15. Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1732–8.
16. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63:125–40.
17. Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol* 2015; 67(4):787–94.
18. Kasivisvanathan V, Shah TT, Donaldson I, et al. Focal therapy for prostate cancer, *Urologe A* 2015 Feb;54(2):202–9.