



K.-P. Jünemann, Kiel

# Die computergestützte Prostatabiopsie: die Technik von morgen?

Seit dem Ende der 90er-Jahre steht das Prostatakarzinom an erster Stelle der jährlich neu diagnostizierten Malignome des Mannes. Prostatakrebs-Früherkennungsuntersuchungen gehören somit zur Routine der täglichen urologischen Praxis, womit sich die Frage aufdrängt, wie zuverlässig die Instrumente tatsächlich sind, die zur Früherkennung dieses Krebsleidens eingesetzt werden.

## Screeningoptionen

Prinzipiell stehen dem Urologen drei Screeninginstrumente zur Verfügung, mit denen er die Möglichkeit für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms (PCa) vermuten und somit aussprechen und darüber hinaus nach Bestätigung der Diagnose die Entscheidung für die sich anschließende Therapie treffen kann. Hierzu gehören die digitorektale Palpation der Prostata, der PSA-Wert, der transrektale Ultraschall und ggf. die sich daraus ergebende Biopsie der Prostata. Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie für das Prostatakarzinom ist die alleinige digitorektale Untersuchung der Prostata für die Erkennung eines PCa nicht ausreichend. Vielmehr wird empfohlen, diese mit dem PSA-Wert zu kombinieren, um daraus wiederum die Indikation für eine transrektale Sonografie der Prostata zu stellen. Hierbei empfiehlt die Leitlinie, dass bei einem PSA-Wert von  $\geq 4 \text{ ng/ml}$  bei der ersten Früherkennungskonsultation, einem suspekten rektalen Tastbefund bzw. einem auffälligen PSA-Anstieg (PSA-Velocity  $> 0,75 \text{ ng/ml/Jahr}$ ) die Indikation zur Prostatastanzbiopsie gestellt werden sollte. Der transrektale Ultraschall als bildgebendes Verfahren ist ebenfalls unzureichend, um ein PCa diagnostizieren zu können.

## Die Stanzbiopsie

Wird nun anhand der Stanzbiopsie, ob 12-fach oder als Sättigungsbiopsie durch-

geführt, ein PCa diagnostiziert, so erhält der Urologe mit dem „Pathologenmarker“ Gleason-Score einen weiteren Parameter, anhand dessen er in Kombination mit PSA-Wert, TRUS-Befund und Palpationsergebnis die therapeutischen Möglichkeiten festlegt. Das bedeutet, dass mit einer Zufallsdiagnostik, die auf der unsicheren digitorektalen Untersuchung der Prostata beruht, der Einschätzung eines Blutwertparameters, der einen Gewebemarkers darstellt und nicht einen Tumormarker, und der unsicheren transrektalen Ultraschalluntersuchung („Urologenmarker“) das Vorhandensein eines Tumors mit einer Wahrscheinlichkeit X prognostiziert und anhand des Gleason-Scores („Pathologenmarker“) dessen Aggressivität bewertet wird. Letzterer ist sicherlich der interessanteste und wichtigste Parameter, der jedoch davon abhängt, a) aus welchem Areal die Stanzbiopsie stammt, b) wie viel Gewebe tatsächlich gewonnen wurde und c) wie präzise die vermeintlich suspekten Areale getroffen werden konnten. Somit stellt sich die Frage, inwieweit die herkömmliche und weltweit praktizierte Form der transrektal geführten und ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie für die Detektion eines PCa gerechtfertigt ist.

Die mit hochauflösenden Ultraschallsystemen transrektal punktiert gefundenen PCa zeigen eine Detektionsrate zwischen 24% und 39%, abhängig vom Erfahrungsschatz des Untersuchers und der Qualität des eingesetzten Ultraschallgerätes. Die dabei entnommenen Gewebeproben sind

zu über 80% nicht maligne und wurden nur deshalb entnommen, weil eine Darstellbarkeit suspekter Areale in der Breite nicht zur Verfügung steht. Hinzu kommt, dass durch die transrektale Biopsietechnik das Infektionsrisiko im Sinne einer Prostatitis deutlich steigt, die Resistenz gegenüber Gyrasehemmern mit über 10% angegeben wird und eine Einschätzung, ob der Indextumor tatsächlich getroffen wurde, gar nicht möglich ist. Die transrektal ultraschallgesteuerte Punktionsnadel findet zwar ihren Weg an den Ort, der punktiert werden soll (mit Ausnahme des Apex der Prostata), jedoch bleibt unklar, ob dies tatsächlich die relevanten Areale sind, die einen Tumor beherbergen bzw. beinhalten. Somit stellt die herkömmliche transrektale ultraschallgesteuerte Stanzbiopsietechnik ein Detektionskonzept dar, das viele Unsicherheiten in sich birgt und hinsichtlich der Detektionsquote eher schwache Ergebnisse aufweist. Bei keiner anderen organbezogenen Tumorentität wird mit einer derart wackeligen Diagnostik die Indikation zu den verfügbaren Therapien gestellt.

## Verbesserte bildgebende Systeme

Hieraus ergibt sich nunmehr die Frage, ob nicht verbesserte bildgebende Systeme die präzisere Diagnostik für das Vorliegen und die Lokalisation eines Prostatakarzinoms ermöglichen, ohne dass dies für den Patienten eine höhere Belastung mit sich bringt. Folgende bildgebende Verfahren

bieten sich an: Scher-Elastografie, Biop-See, MRT, C-TRUS/ANNA, HistoScanning. Hinsichtlich der **Scher-Elastografie** zeigt sich anhand der Literatur, dass die Sensitivität zwischen 55% und 80% liegt, die Spezifität um 75%. Nachteilig ist, dass die Methode viel Erfahrung erfordert und extrem untersucherabhängig ist. Bei dem **BiopSee®**-Verfahren wird eine stereotaktische Prostatastanzbiopsie anhand einer 3-Tesla-MRT-Untersuchung geplant und die Bildergebnisse auf das spätere Ultraschallsystem übertragen, mit dem die Punktationen der Prostata vorgenommen werden. Auf diesem virtuellen Bild sind die Punktionspunkte markiert, aus denen die Stanzbiopsie ultraschallgesteuert entnommen wird (Abb. 1). Dieses System ist derzeit noch in der Erprobung, zeigt jedoch vielversprechende verheißungsvolle Ergebnisse hinsichtlich der Detektionsraten, die zwischen 65% und 70% liegen. Werden schwächere MRT-Verfahren eingesetzt, so kann lediglich mit diffusionsgewichteten MRTs eine vermeintliche Sichtbarmachung prostatakarzinomsuspekter Areale erreicht werden, wenngleich auch hier der aktuelle Forschungsstand noch erhebliche Unsicherheiten mit sich bringt und darüber hinaus die Methode zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Screeningmethode viel zu teuer wäre.

Bei dem **C-TRUS/ANNA**-System wird anhand eines artifiziellen neuronalen Netzwerkes das aktuelle Ultraschallbild mit diesen Netzwerkdaten verglichen und daraus die Wahrscheinlichkeit eines möglicherweise auffälligen Areals farblich im Ultraschallbild dargestellt. Die Detektionsraten belaufen sich in geübter Hand auf ca. 50% aller biopsierten Patienten. Ähnlich dem C-TRUS-System, jedoch von einem völlig anderen Ansatz her ist das **HistoScanning™**-Verfahren entwickelt worden. Hierbei werden die Rohdaten des Ultraschallbildes erfasst und separat ausgewertet. Unterschiedliche Prostatagewebetypen haben ganz eigenständige akustische Signaturen. Diese Signaturen sind einmalig aufgrund ihrer physikalischen Charakteristika, wie z.B. schwer definierte Grenzflächen, irreguläres Wachstum, Vaskularisation oder variable Gewebeelastizität. Der HistoScanning™-Algorithmus wurde durch extensive histopathologische Vergleiche an Ganzflächenschnitten so trainiert, dass er tumorsuspekte Areale anhand seiner akustischen Signaturen erkennt und

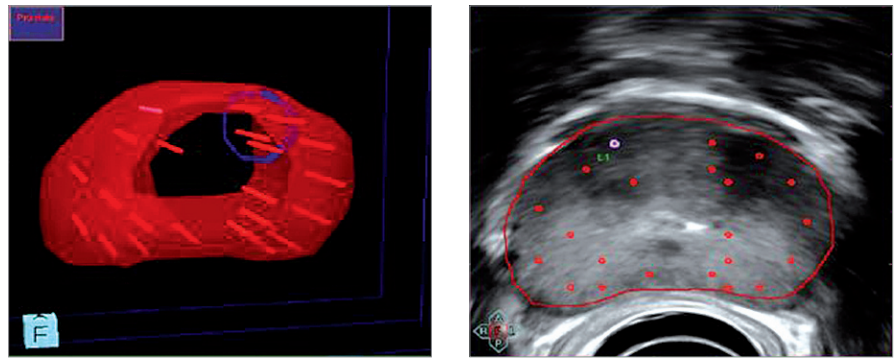


Abb. 1: Anhand der MRT-Untersuchung wird die stereotaktisch gesteuerte Prostatastanzbiopsie geplant und die Bildergebnisse auf das Ultraschallsystem übertragen, mit den markierten Punktionspunkten, anhand derer die Stanzbiopsie vorgenommen wird (mit Genehmigung des Autors B. Hadaschik et al, Urologe 2012)

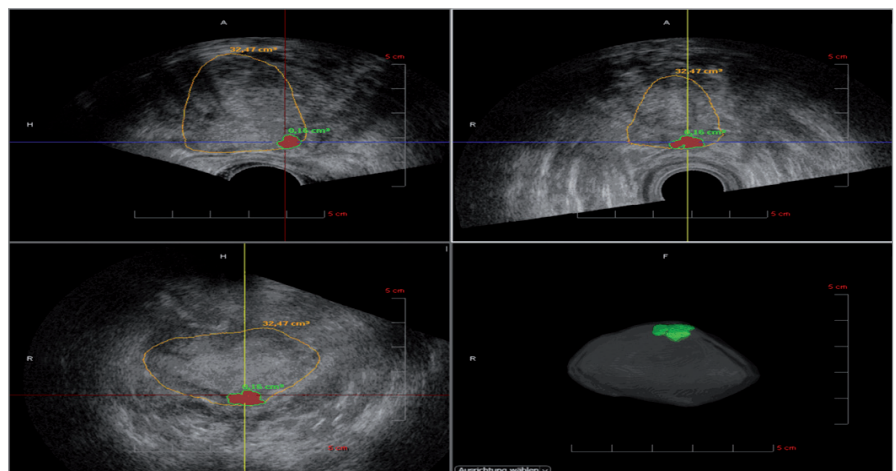


Abb. 2: Querschnitts-, Längs- und Koronarschnittbild der transrektalen Ultraschalluntersuchung mit Darstellung suspekter Areale in Rot anhand der Rohdatenauswertung des Ultraschallsignals. Wird dieses Areal vom Untersucher als auffällig markiert, wird automatisch ein dreidimensionales Bild der Prostata erstellt und das tumorsuspekte Areal in seiner dreidimensionalen Ausdehnung in Grün in dieser Darstellung gezeigt (rechtes unteres Bild)

farblich im Ultraschallbild darstellt (Abb. 2). Dadurch wird es dem Untersucher möglich, nicht nur die Lokalisation eines vermeintlichen Tumoreals zu bestimmen, sondern darüber hinaus noch dessen Größenausdehnung, da ein dreidimensionales Bild der Prostata gezeichnet wird. Die ersten Untersuchungen von Braeckman und Mitarbeitern haben bei einer Tumorgroße von  $\geq 0,2\text{cm}^3$  bei Patienten mit diagnostiziertem PCa eine Sensitivität von 95% und einen Positive Predictive Value von ebenfalls 95% gezeigt. Lagen die Läsionen über  $0,5\text{cm}^3$ , war in beiden Fällen eine 100%ige Sensitivität bzw. Positive Predictive Value zu errechnen. Auch die Daten der eigenen Klinik bestätigen derart hohe Prozentzahlen, da die eigenen Patienten alle vor einer radikalen Prostatektomie einer HistoScanning™-Untersuchung unterzogen werden. Die Sensitivität der korrekten Tumorlokalisation, die anhand des histologischen Präparates überprüft wurde, lag bzw. liegt bei über 89% im Vergleich zur

herkömmlichen transrektalen Sonografie im 3-D-Modus, wo wir auf lediglich 57% Übereinstimmung kommen.

Im Weiteren stellt sich die Frage, inwieweit das HistoScanning-Verfahren auch als Screening-Methode zur Detektion des PCa bzw. im Falle geplanter Rebiopsien erfolgreich eingesetzt werden kann. Dieser Fragestellung haben wir uns gewidmet und von den ca. 800 Patienten, die mittels HistoScanning™ untersucht wurden, bisher 113 Patienten ausgewertet. Die Indikation zur Prostatastanzbiopsie wurde gemäß den zuvor erwähnten Vorgaben der S3-Leitlinie der DGU gestellt. Entgegen dem herkömmlichen Vorgehen der transrektal geführten Biopsie wird in Kiel aufgrund der anatomischen Lage der Prostata zum Zeitpunkt der transrektalen Ultraschalluntersuchung eine perineale Stanzbiopsie favorisiert, bei der, da durch das HistoScanning™-Verfahren eine genaue Zuordnung der auffälligen Läsion innerhalb der Prostata möglich ist, mittels eines

Brachytherapie-Templates, das über den Damm gelegt und im Ultraschallbild wiederum abgebildet wird, eine genaue Festlegung der Koordinaten der suspekten Läsion vorgenommen wird, die wiederum sodann transperineal anpunktiert wird (Abb. 3).

Auf diese Weise werden die tumorsuspekten Bezirke mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit punktiert, sodass insbesondere an schwierigen Stellen, wie z.B. dem Apex der Prostata, eine präzise und genaue Punktion möglich wird. Um den Stellenwert dieses relativ aufwendigen Verfahrens, das in einer Kurznarkose durchgeführt wird, mit den herkömmlichen Verfahren zu vergleichen, wurde ein dreiarmliges Studiendesign gewählt:

1. Alle Patienten erhalten eine gezielte Template-geführte perineale Stanzbiopsie der Prostata unter Ultraschallführung aus maximal drei auffälligen Arealen, die im HistoScanning identifiziert wurden, aus denen jeweils drei Biopsien entnommen werden.
2. Ebenfalls aus diesen maximal drei Arealen wurden transrektal gezielt drei Biopsien entnommen, sodass die gezielte Biopsietechnik perineal mit der gezielten Technik transrektal verglichen werden kann.
3. Schließlich erhalten alle Patienten eine systematische 14-fache Sättigungsbiopsie, die wiederum mit den beiden zuvor genannten Techniken statistisch verglichen wird.

Die Auswertung der bisher untersuchten Patienten (n=113) zeigt, dass von den gefundenen Karzinomen 88% mit der perinealen Biopsietechnik detektiert werden konnten gegenüber 79% mit der systematischen 14-fach-Biopsie. Vergleicht man die perineale Stanzbiopsietechnik mit der transrektalen gezielten Probenentnahme, so wurden mit der perinealen Stanztechnik 94% der Karzinome detektiert gegenüber 56%, wenn transrektal gezielt biopsiert wurde. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant und zeigen einen Unterschied von 38%. Ungeachtet der deutlich bzw. signifikant besseren Detektionsrate mittels der perinealen gezielten Stanzbiopsietechnik war natürlich von besonderem Interesse, in wie vielen Fällen eine pathologische Histologie gefunden werden konnte. Bei den untersuchten Patienten fand sich bei 35% ein Prostatakarzinom,

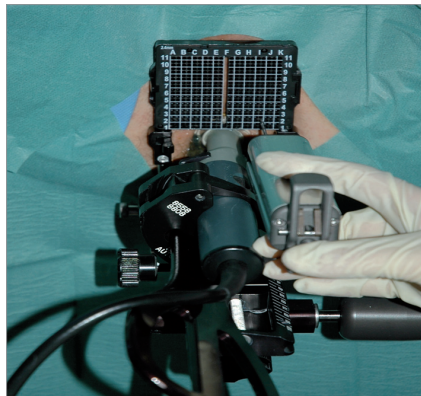


Abb. 3: Template-gestützte perineale Stanzbiopsie der Prostata unter Zuhilfenahme des HistoScanning™-Verfahrens

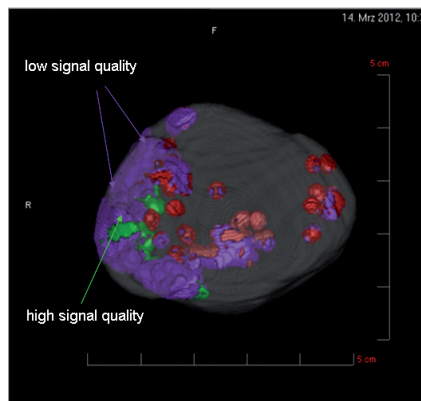


Abb. 4: High-End-Software zur Unterscheidung unterschiedlicher Signalqualitäten des Ultraschallbildes bzw. der als suspekt markierten Areale, wobei die sicher auffälligen weiterhin in Grün und die weniger auffälligen bzw. schlechten Signalqualitäten in Magentafarben angezeigt sind

bei weiteren 20% eine prä-maligne Läsion PIN oder ASAP und in 30% eine Prostatitis. 15% der stanzbiopsierten Patienten zeigten keine Pathologie in der Histologie.

### Bewertung der Ergebnisse

Diese sehr vielversprechenden Ergebnisse zeigen, dass die Zukunft der Prostatakarzinom-Detektion mittels Stanzbiopsie offensichtlich in der gezielten perinealen Stanztechnik liegt. Nicht nur die höhere Detektionsrate, auch die geringere Anzahl von notwendigen Biopsien aus den tumorsuspekten Arealen im Vergleich mit der herkömmlich transrektalen Vorgehensweise unterstützen diese Hypothese, ganz zu schweigen von den praktisch auszuschließenden Nebenwirkungen wie z.B. eingeschleppte Prostatitis.

Die Ergebnisse zeigen allerdings auch, dass der HistoScanning™-Algorithmus weitere Forschungsarbeit erforderlich macht, da im nächsten Schritt eine Gewebedifferen-

zierung zwischen Karzinomgewebe, Karzinomvorstufe und Prostatitis implementiert werden muss, wobei hierzu erste Schritte getätigt wurden, wie in der gezeigten Abbildung 4 zu erkennen. Hierbei wird unterschieden zwischen optimaler und weniger optimaler Signalanbindung, sodass die hochsuspekten Areale grün und die fraglich suspekten magenta oder rot angezeigt werden. Dies wiederum erlaubt dem Untersucher, eher die grünen Areale als die andersfarbigen zu punktieren, wodurch eine höhere Detektionsrate erreicht werden soll. Dies setzt allerdings voraus, dass die Punktion der Prostata über ein Template perineal gezielt durchgeführt wird. Diese Research-Software wird gegenwärtig bei uns im klinischen Test geprüft. Die ersten Ergebnisse sind in der Tat überzeugend.

### Schlussfolgerungen

Mit dem HistoScanning™-Verfahren wird dem Urologen ein System an die Hand gegeben, welches gegenwärtig noch nicht ausgereift ist, jedoch ein gewaltiges Potenzial in sich birgt, das nicht nur sehr hohe Prostatakarzinom-Detektionsraten mit deutlich weniger notwendigen Biopsien verspricht, die Tumorkonlokalisierung sehr präzise vorhersagen lässt, was gerade für die Therapieplanung und insbesondere das operative Vorgehen (nervenerhaltend ja/nein) von enormer Bedeutung ist. Darüber hinaus hilft dieses System den sich anbahnenden Paradigmenwechsel in der Therapie des Low-Risk-Karzinoms der Prostata zu beschleunigen, weil gezielt Tumoreareale anpunktiert werden können: die fokale Therapie des Low-Risk-Prostatakarzinoms. Ganz gleich, welches bildgebende Verfahren sich später durchsetzen wird, wird heute bereits klar, dass Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms einem rasanten Paradigmenwechsel unterliegen werden, der mitunter zu ganz erheblichen berufspolitischen Zerreißen führen wird. Dabei wünsche ich der Urologie den nötigen Weitblick, um diese wichtige onkologische Entität nicht an andere Fachgruppen zu verlieren.

Autor:

Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann  
Klinik für Urologie und Kinderurologie  
UKSH, Campus Kiel  
E-Mail: juenemann@uksh-kiel.de