

Diskussion und Ausblick

Seit Mitte der 90er Jahre ist das Prostatakarzinom die häufigste Krebskrankheit bei Männern. Nach Schätzungen des Robert Koch Instituts lag die mutmaßliche Zahl von Neuerkrankungen im Jahre 1990 bei 26.437 und stieg bis zum Jahr 2000 auf über 40.000. Die Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms geht nicht parallel zur Mortalität. Hier ist es lediglich zu einem langfristigen Anstieg seit Mitte der 70er-Jahre gekommen (75). Ein Grund hierfür liegt in der Einführung des PSA-Tests. Bei einem Grenzwert von 4 ng/ml werden dadurch in einer zuvor nicht untersuchten Population altersabhängig zwischen 4 % und 27 % auffällige Befunde erhoben (76). Die Tumorentdeckungsrate liegt nach histologischer Abklärung bei 1,2 bis 8,1 % (77). Da aus Autopsiestudien bekannt ist, dass bereits bei 50-jährigen in bis zu 50 % und bei über 85-jährigen Männern in über 75 % Prostatakarzinome nachweisbar sind, klinisch jedoch nur etwa 10 % der Männer letztendlich an einem Prostatakarzinom erkranken, liegen in vielen Fällen latente, also nicht klinisch relevante Prostatakarzinome vor (2, 12). Es ist also zu vermuten, dass der PSA-Test eine große Anzahl an Tumoren aufdeckt, die nicht klinisch manifest geworden wären. So muss davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Männer, die durch das PSA-Screening zu „Tumorpatienten“ gemacht werden, sonst nie Probleme bezüglich des Prostatakarzinoms gehabt hätten. Für den einzelnen dieser Patienten führt das zu unangenehmer Diagnostik sowie möglicherweise zu Nebenwirkungen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Bei einer Prostatektomie wäre das z. B. eine mögliche Inkontinenz, Impotenz und im Extremfall auch eine operationsbedingte Letalität (78). Dies führt dazu, dass der routinemäßige PSA-Test umstritten ist und bisher nicht in den GKV-Katalog als Leistung zur Früherkennung von Krankheiten aufgenommen wurde.

Zur Senkung der Mortalität des Prostatakarzinoms ist derzeit keine primäre Prävention, d. h. Ausschaltung von Risikofaktoren, möglich. Eine Früherkennung im Sinne einer sekundären Prävention, also in einem noch asymptomatischen Stadium, ist durch den PSA-Test jedoch möglich (14). Anders als die digitale rektale Untersuchung, die Teil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms ist, kann der PSA-Test jedoch frühe Tumorstadien aufdecken. Der Nachweis des Prostatakarzinoms in einem frühen Tumorstadium ist von besonderer Bedeutung, da einerseits eine kurative Behandlung nur bei auf die Prostata begrenztem Tumor

mit guten Erfolgsaussichten möglich ist, andererseits sich die Prognose des Prostatakarzinoms bei vorliegender Kapselüberschreitung stark verschlechtert (79). Vor diesem Hintergrund bleibt es eine individuelle Abwägung, ob man diesen Test durchführen lässt oder nicht.

Vor diesem Hintergrund sollte die bildgebende Diagnostik im Idealfall durch Nachweis zusätzlicher Parameter eine Differenzierung zwischen einem aggressiven Tumor, der in ein klinisch manifestes Stadium übergeht und zwischen einem latenten Prostatakarzinom differenzieren können. Auch wenn durch den Einsatz der MR-Spektroskopie und der dynamischen MRT erste Ansätze zur Unterscheidung von gut und schlecht differenzierten Tumoren vorliegen, sind die Methoden noch weit davon entfernt, im Routineeinsatz diese Unterscheidung bei dem einzelnen Patienten mit einer hohen Zuverlässigkeit zu ermöglichen (80, 81). Derzeit ist es in jedem Falle erforderlich, eine histologische Untersuchung des Tumors durchzuführen und anhand von morphologischen Kriterien den Differenzierungsgrad des Tumors festzulegen (37, 82, 83). Erst mit dieser Information kann eine umfassende Beratung des Patienten zu seiner Prognose bezüglich des Prostatakarzinoms und zur Behandlungsbedürftigkeit bzw. zu möglichen Behandlungsoptionen erfolgen. Daraus leitet sich die derzeitige Hauptindikation für die bildgebende Diagnostik der Prostata ab. Sie besteht in der Darstellung des Tumors im gesunden Prostatagewebe um eine gezielte Biopsie und damit eine histologische Untersuchung zu ermöglichen. Der bisher routinemäßig zu diesem Zweck eingesetzte konventionelle transrektale Ultraschall erfüllt diese Anforderung nur sehr bedingt.

Die MRT bietet die Möglichkeit, Tumoren innerhalb der peripheren Zone der Prostata mit einer erheblich höheren Sensitivität abzugrenzen, als das durch den konventionellen transrektalen Ultraschall oder die digitale rektale Untersuchung möglich ist (37, 38). Leider ist die dabei erzielte Spezifität derzeit noch nicht zufrieden stellend. Im T2-gewichteten Bild kann trotz optimaler Spulentechnik nicht zwischen einer Fibrose, Prostatitis und Prostatakarzinom differenziert werden (38). Zur Differenzierung zwischen Prostatakarzinom auf der einen Seite und Prostatitis und Fibrosen auf der anderen Seite sollten prinzipiell sowohl die MR-Perfusion, als auch die MR-Spektroskopie geeignet sein. Zu dieser Problematik stehen gezielte klinische Studien noch aus. Eine sichere Differenzierung, insbesondere zwischen Prostatitis und Prostatakarzinom, könnte dazu führen, dass bei Patienten mit PSA-

Erhöhungen aufgrund einer Prostatitis auf eine für ihn unangenehme und mit möglichen Komplikationen behaftete Prostatabiopsie verzichtet werden kann (84). Da diese Differenzierung bisher mit keinem Verfahren nichtinvasiv mit hoher Zuverlässigkeit möglich ist, wird dem Patienten mit erhöhtem PSA-Wert in unserer Arbeitsgruppe bei jedem im T2-gewichteten Bild suspekten Befund eine histologische Sicherung durch eine TRUS-gesteuerte Biopsie empfohlen.

Um die Früherkennung des Prostatakarzinoms weiter zu verbessern, ist eine Verbesserung der Sensitivität notwendig. Diese ist insbesondere für Tumoren unter 5 mm Durchmesser noch gering (36). Wünschenswert ist für die Zukunft eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und gleichzeitig eine verbesserte Ortsauflösung um auch kleinere Tumoren abgrenzen zu können. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, da nur bei kleineren, auf die Prostata begrenzten, Tumoren, Behandlungsoptionen mit weniger Nebenwirkungen, wie z.B. eine nerv-erhaltende Operation möglich sind. Zusätzlich ist die Prognose für die Lebenserwartung günstiger als bei größeren Tumoren. Vermutlich wird es jedoch aufgrund des häufig inhomogenen Wachstumsmusters von Prostatakarzinomen auch zukünftig mit verbesserter Technik Fälle mit disseminiertem kleinherdigen Tumorwachstum geben, die auch mit einer höheren Ortsauflösung nicht dargestellt werden können. Glücklicherweise gilt die Tumorgröße als Prognosekriterium mit schlechterer Prognose bei größeren Tumoren, so dass die aufgrund ihrer geringen Größe technisch nicht darstellbaren kleinen Tumore keine unmittelbare Gefahr für den Patienten bedeuten (4, 5). Kritisch ist dabei jedoch, dass eine zunächst falsch negative bildgebende Diagnostik dem Patienten eine falsche Sicherheit gibt und es dadurch zu einer verzögerten Diagnosestellung kommt, was durch die Entscheidung zugunsten eines PSA-Tests gerade verhindert werden sollte.

Die invasive histologische Sicherung eines Prostatakarzinoms ist derzeit nicht durch nichtinvasive Verfahren ersetzbar, da eine sichere Differenzierung zwischen benignen Veränderungen in der Prostata wie Fibrosen und Prostatitis einerseits und Prostatakarzinom andererseits nur durch die histologische Aufarbeitung möglich ist (31, 38). Außerdem ist eine zur Festlegung einer individuellen Behandlungsstrategie notwendige Prognoseabschätzung derzeit lediglich durch eine histologische Diagnose möglich (4-6, 51).

Das für eine Biopsieentnahme eingesetzte Standardverfahren ist die transrektale US-gesteuerte Prostatabiopsie. Weil mit den konventionellen transrektalen Sonden in Kombination mit üblicherweise in der Urologie verwendeten US-Einheiten eine zuverlässige Abgrenzung des Tumors nur in einem Teil der Fälle möglich ist, wird eine systematische Prostatabiopsie mit bis zu 14 Biopsien durchgeführt. Verbesserungen können sich ergeben, wenn gezielte Biopsien durchgeführt werden und dadurch insgesamt weniger Biopsien pro Patient notwendig sind. Das ist vorstellbar einerseits durch Weiterentwicklungen des transrektalen US, wie z.B. dem Einsatz von „high end“ US-Geräten, der Anwendung der Sono-Elastographie und der US-Kontrastmitteln oder andererseits durch eine MR-gesteuerte Biopsie (85). Die MR-gesteuerte Biopsie ist prinzipiell am Niederfeldgerät mit einer Feldstärke von 0,5 Tesla oder darunter möglich, jedoch ist dann die Bildqualität aufgrund der geringen Feldstärke eingeschränkt (86). Deshalb ist eine MR-gesteuerte Biopsie bei einer Feldstärke 1,5 Tesla wünschenswert. Da derzeit für den klinischen Einsatz noch keine MR-gesteuerte Biopsie bei gleichzeitigem Einsatz der Endorektalspule möglich ist, kann die MR-gesteuerte Biopsie nicht unmittelbar nach der diagnostischen MR-Untersuchung erfolgen. Es ist einerseits eine Umlagerung des Patienten zwischen diagnostischer MRT mit der kombinierten Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule und MR-gesteuerter Biopsie notwendig und andererseits ist ein Abstrich bei der Bildqualität während der Biopsie hinzunehmen, weil hierfür nur die Körper-Phased-Array-Spule verwendet wird. In eigenen Untersuchungen bei bisher 18 Patienten konnten die zuvor in der diagnostischen MRT-Untersuchung mit der kombinierten Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule als suspekt eingestuftten Areale jedoch alle in der Untersuchung mit der Körper-Phased-Array-Spule reproduziert werden. Schwierigkeiten ergeben sich, da für die Biopsieplanung schnelle Sequenzen eingesetzt werden, die zu einer weiteren Verschlechterung des Signal-zu-Rausch-Verhältnis und zu einer schlechteren Ortsauflösung führen. Deshalb ist in manchen Fällen dann nur eine Orientierung an Landmarken, wie z.B. der Prostatakapsel, Harnröhre, zonale Gliederung usw. möglich. Dieser Kompromiss ist jedoch notwendig um Untersuchungszeiten unter einer Stunde zu erreichen (73). Inwieweit durch gezielte Biopsie von im MRT suspekten Arealen die Zahl der Biopsien reduziert werden können, werden zukünftige größere Studien zeigen müssen. Eine Reduktion der Anzahl der Biopsien wäre für den Patienten ein Vorteil, da jede einzelne Biopsieentnahme

schmerzhaft ist und sich die Dauer der gesamten Prozedur verkürzt. Eine durch Reduktion der Probenzahl zu erwartende Verringerung von Komplikationen ist nach einer Studie von Berger et al., bei der knapp 6000 TRUS-gesteuerte Prostatabiopsien mit unterschiedlicher Anzahl von Proben auf Komplikationen hin untersucht wurden, nicht wahrscheinlich (87).

Bezüglich der Kosteneffektivität einer MRT-Untersuchung der Prostata stehen umfassende Untersuchungen noch aus. Eine derartige Untersuchung kann nur in Zusammenhang mit einem PSA-Screening-Programm mit sehr großen Fallzahlen erfolgreich durchgeführt werden, damit die Patienten verschiedenen Verfahrensweisen, wie z.B. systematische Prostatabiopsie mit der konventionellen transrektalen Sonographie, gezielte sonographisch gesteuerte Biopsie, ggf. mit US-Kontrastmittel, Sono-Elastographie sowie gezielte MR-gesteuerte Prostatabiopsien, randomisiert zugewiesen werden können und trotzdem eine ausreichend hohe Fallzahl pro Verfahrensweise vorliegt. Die zunächst höheren Kosten für eine aufwendigere US-Untersuchung oder eine MRT-Untersuchung mit Einsatz einer Einweg-Endorektalspule könnten dabei durchaus durch eine geringere Zahl an notwendigen Prostatabiopsien und entsprechenden Folgeuntersuchungen gerechtfertigt sein.

Der Nachweis des Prostatakarzinoms stellt in unserer Klinik die Hauptindikation für eine MRT-Untersuchung der Prostata dar. Der größte Teil davon sind Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und negativen TRUS-gesteuerten Stanzbiopsien. Für diese Fragestellung wird die MRT der Prostata in unserer Arbeitsgruppe routinemäßig als native Untersuchung mit der kombinierten Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule durchgeführt.

Ausblick

Die MR-Spektroskopie sowie die kontrastmittelunterstützte dynamische MRT stellen neue Optionen zur Verbesserung der Sensitivität dar. Außerdem ist durch diese Methoden eine bessere Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie z. B. Prostatitis, Fibrose oder einer prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) zu erwarten.

Auch wenn diese Methoden derzeit nur an wenigen Zentren etabliert sind, könnte eine weitere Entwicklung darin bestehen, dass durch den primären Einsatz der

Prostata-MRT mit Kombination von nativer T2-gewichteter Bildgebung, dynamischer MRT und MR-Spektroskopie und anschließender TRUS-gesteuerter Biopsie unter Kenntnis des MRT-Befundes oder direkte MRT-gesteuerte Prostatabiopsie die Rate der primär positiven Prostatabiopsien erhöht wird. Für dieses Vorgehen spricht, dass bei Patienten ohne bisherige Prostatabiopsien keine Einblutungen, keine Narben oder sekundäre Prostatitis zu erwarten ist, die jeweils die Spezifität einer nachfolgenden MRT für den Prostatakarzinomnachweis verringern (38, 88). Bei der hier vorgeschlagenen MRT-Untersuchung handelt es sich nicht um ein „MRT-Screening“, da die zu untersuchenden Männer zuvor in einer Screeninguntersuchung, der PSA-Wert-Bestimmung, auffällig waren und somit eine starke Vorselektion stattgefunden hat. Kritisch anzumerken ist, dass bei diesem Vorgehen PSA-negative Tumoren nicht erfasst werden.