

Urologe 2020 · 59:185–188
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-01102-x>
 Online publiziert: 8. Januar 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



A. Sigle¹ · C. A. Jilg¹ · S. Schmidt² · A. Miernik^{1,2}

¹ Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Eine systematische Evidenzanalyse zum Vergleich MRT-geführte Biopsie vs. systematische Biopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Originalpublikation

Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, Clement KD, Sarkar D, Philippou Y, Thurtle D, Deeks J, Emberton M, Takwoingi Y, Moore CM (2019) Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol. Sep;76(3):284–303.* <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043>.

Übersetzung

Hintergrund

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms stellt die MRT(Magnetresonanztomographie)-geführte Biopsie (MRT-GB) mit einer gezielten Probenentnahme aus im MRT auffälligen Arealen eine mögliche Alternative zur systematischen Biopsie (SB) dar.

Ziele

In der vorliegenden Übersichtsarbeit sollen die beiden Biopsiemethoden hinsichtlich der Detektionsraten klinisch signifikanter (Gleason-Score $\geq 7a$) und

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

klinisch insignifikanter Prostatakarzinome verglichen werden.

Suchmethoden

Die Literaturrecherche wurde anhand der Datenbanken PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library und Clinicaltrials.gov durchgeführt. Es wurden prospektive und retrospektive gepaarte Studien einbezogen, bei denen der Indexstest eine MRT-GB und der Vergleichstest eine SB war. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wurden inkludiert, wenn ein Arm MRT-GB und ein anderer Arm die SB beinhaltete.

Evidenzanalyse

Es wurden 68 Studien mit gepaartem Design und 8 RCT einbezogen. Insgesamt basiert die Übersichtsarbeit auf Daten von 14.709 Männern, die entweder MRT-GB und gleichzeitige SB erhielten oder für eine der beiden Methoden randomisiert wurden.

Ergebnisse

Mittels MRT-GB konnten signifikant mehr klinisch signifikante Karzinome diagnostiziert werden (Detektionsrate [DR] 1,16; 95 %-KI (Konfidenzintervall) 1,09–1,24; $p < 0,0001$). Die Detektions-

rate klinisch insignifikanter Prostatakarzinome war in der MRT-GB-Gruppe niedriger (DR 0,66; 95 %-KI 0,57–0,76; $p < 0,0001$). Der Anteil karzinomtragender Stanzzyylinder war im MRT-GB-Kollektiv größer (relatives Risiko 3,17; 95 %-KI 2,82–3,56; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung der Autoren

Die MRT-GB ist eine attraktive alternative diagnostische Strategie zur SB.

Patientenzusammenfassung

Wir haben die veröffentlichte Literatur ausgewertet und zwei Methoden zur Diagnostik von Prostatakrebs verglichen. Es

Abkürzungen

CAD	„computer-aided diagnosis“, computerunterstützte Diagnostik
DR	„detection ratio“, Detektionsverhältnis
KI	Konfidenzintervall
MRT-GB	MRT-geführte Biopsie
PCA3	„prostate cancer antigen 3“
PIRADS	„prostate imaging-reporting and data system“
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SB	Sättigungsbiopsie

konnte gezeigt werden, dass eine MRT-geführte Probenentnahme im Vergleich zur traditionellen SB besser geeignet ist, behandlungsbedürftigen Prostatakrebs zu erkennen. Außerdem wird mit einem MRT-basierten Vorgehen weniger Prostatakrebs diagnostiziert, der keiner aktiven Behandlung bedarf.

Kommentar

Herausforderungen in der Prostatakarzinomdiagnostik

In den letzten Jahren sind der Stellenwert und der klinische Einsatz der multiparametrischen MRT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms gestiegen. Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom können auf Basis einer vorhergehenden MRT-Untersuchung auffällige Herdbefunde der Prostata gezielt biopsiert werden [1]. Es stellt sich daher die Frage, ob dieses diagnostische Vorgehen möglicherweise eine Alternative zur traditionellen TRUS-gesteuerten transrektalen Sättigungsbiopsie darstellen kann.

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms steht man verschiedenen Herausforderungen gegenüber. Neue diagnostische Vorgehensweisen sollten zumindest ebenso gute Detektionsraten für klinisch signifikante Karzinome aufweisen wie bereits etablierte Verfahren. Falschnegative Biopsiefunde, bei denen klinisch signifikante Karzinome unerkannt bleiben, sind unter Verwendung der konventionellen Sättigungsbiopsie zumindest nicht selten.

Andererseits soll eine Überdiagnostik, i. e. S. die Diagnostik von klinisch insignifikanten Karzinomen vermieden werden, um dem Patienten die potenziell lebensqualitätseinschränkenden Folgen einer aktiven Therapie wie auch die psychische Belastung einer Krebsdiagnose zu ersparen [2]. Zur Vermeidung biopsieassoziierter Morbidität ist es ebenfalls notwendig, die Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder auf ein vertretbares Minimum zu reduzieren [3].

In der Januar-Ausgabe dieser Rubrik haben wir das Cochrane Review von Drost et al. zu diesem Thema kommentiert. Drost et al. favorisieren ein diagnostisches Vorgehen, bei dem das MRT als

Triagierungstest vor Durchführung der Biopsie genutzt wird [1]. Bei unauffälligem MRT (PIRADS-Score <3 [„prostate imaging-reporting and data system“]) wurde keine Biopsie, sondern lediglich PSA-Verlaufskontrollen durchgeführt. Im biopsienaiven Kollektiv zeigte sich hinsichtlich der Detektionsraten klinisch signifikanter Karzinome kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings eine signifikant geringere Rate klinisch insignifikanter Karzinome.

Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass im Vergleich aller diagnostischen Strategien der MRT-Pfad die beste diagnostische Genauigkeit bezüglich der Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome zeigte. Gegenüber der transrektalen SB werden mehr klinisch signifikante und weniger klinisch insignifikante Prostatakarzinome diagnostiziert. Die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse wurde durch Studieneinschränkungen herabgestuft, insbesondere durch Probleme mit Selektionsbias und Inkonsistenz. Basierend auf diesen Ergebnissen sollten weitere Untersuchungen zur Verbesserung der Prostatakarzinomdiagnostik vorangetrieben werden.

Evidenzanalyse

Das vorliegende systematische Review wurde in der Fachzeitschrift *European Urology* veröffentlicht. Der Fokus der Untersuchung liegt auf dem Vergleich MRT-GB vs. SB. Damit wird also nur einer der verschiedenen Vergleiche aus dem Cochrane Review adressiert. Sowohl das vorliegende Review als auch die Cochrane-Arbeit wurden im Jahr 2019 publiziert. Dennoch reicht der Suchzeitraum in der Cochrane-Arbeit bis zum 31. Juli 2018, wohingegen das letzte Suchdatum der systematischen Suche des vorliegenden Reviews nur bis 28. Juli 2017 geht.

Die Autoren des aktuellen Reviews identifizierten 7443 Treffer durch ihre systematischen Suchen in diversen Datenbanken und schlossen nach Prüfung der Einschlusskriterien 73 in die Analysen ein. Die Cochrane-Arbeit identifizierte im Vergleich dazu 18.159 Treffer und analysierte 43 Studien. Beide setzten keine Limitation bezüglich der Sprache, beide schlossen RCT und nichtrando-

misierte vergleichende Studien ein. Die Cochrane-Suche war also umfassender, obwohl die Einschlusskriterien strenger gewählt wurden.

Die Methodik der Evidenzselektion folgte bei beiden Arbeiten den gleichen Standards: Prüfung auf Einschluss von Titel/Abstract und Volltext sowie die Datenextraktion erfolgte im Vier-Augen-Prinzip unabhängig von dem Ergebnis der zweiten Person. Ebenso führten die Autoren der aktuellen Übersichtsarbeit eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur durch (die Instrumente zur Qualitätsbewertung waren ähnlich, jedoch nicht identisch).

Für das vorliegende systematische Review wurde die Qualität insgesamt als moderat eingestuft; 14 Primärstudien wurden mit einem geringen Risiko für Bias bewertet. Bei den eingeschlossenen RCT wurden 5 der 8 Arbeiten als risikoarm eingestuft. Darüber hinaus wurde keine RCT mit einem hohen Risiko für Bias bewertet; für die restlichen RCT war die Bewertung aufgrund von unzureichenden Informationen in der Publikation unklar.

Wichtigste Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit

Mittels MRT-GB konnten signifikant mehr klinisch signifikante Karzinome bei Männern mit Verdacht auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom über einen erhöhten PSA oder eine suspekten digital-rektalen Untersuchung diagnostiziert werden. Der Anteil klinisch insignifikanter Karzinome war bei dieser Zielgruppe in der MRT-GB-Kohorte geringer und der Anteil karzinomtragender Stanzzyylinder höher. Diese Ergebnisse waren über verschiedene Subgruppenanalysen konsistent. Es gab auch keine Hinweise, dass diese Befunde variierten, je nachdem, ob Männer biopsienaiv waren oder eine vorherige Biopsie hatten. Genauso wenig gab es Hinweise darauf, dass die Fusionsmethode, ob kognitiv oder ultraschallfusioniert, einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Dennoch ist festzustellen, dass auch mit diesem diagnostischen Vorgehen ei-

ne relevante Anzahl klinisch signifikanter Karzinome übersehen wird (Detektionsrate [DR] 1,16; 95 %-KI 1,09–1,24). Es ist zu erwähnen, dass es, interessanterweise, keinen Unterschied in der DR von Prostatakarzinomen (wenn man klinisch signifikante und klinisch insignifikante Tumorfälle zusammenzählt) zwischen MRT-GB und SB gab (61 Kohorten mit 6742 Patienten, DR 1,02; 95 %-KI 0,96–1,08; $p = 0,49$).

Acht RCT mit 2635 Patienten untersuchten zudem die Anwendbarkeit der Biopsie in der Detektion von klinisch signifikanten und insignifikanten Karzinomen. Aufgrund der Heterogenität zwischen den RCT (Nutzung der MRT-Bildaten in der Entscheidungsfindung zur Biopsie, Durchführung der Biopsie, Auswahl der Index- und Auswahltests) war keine Metaanalyse aller RCT möglich. Es wurde lediglich eine Teilmetaanalyse von 5 RCT vorgenommen, die MRT-GB plus TRUS-Biopsie mit TRUS-Biopsie allein verglich. Die Gruppe mit MRT-GB plus TRUS-Biopsie zeigte mehr Männer mit klinisch signifikantem Karzinom als TRUS-Biopsie allein (DR 1,21; 95 %-KI 0,94–1,57), obwohl dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ($p = 0,14$).

Ein sicherlich klinisch sehr wichtiger Aspekt der oben genannten Problematik war es herauszufinden, wie viele klinisch signifikante Karzinome, die von MRT-GB übersehen werden, durch das Hinzuziehen einer SB erkannt werden. In diese Analyse wurden 56 Kohorten mit insgesamt 4652 Patienten berücksichtigt. Der Anteil der Männer mit klinisch signifikantem Prostatakarzinom, die von MRT-GB übersehen, aber durch die Hinzunahme einer SB nachgewiesen wurden, betrug 13 % (95 %-KI 10–16 %; $p < 0,0001$).

Eine Kombination von MRT-GB und SB verbessert laut dieser Analyse die Detektionsraten klinisch signifikanter Karzinome. Bei dieser kombinierten Strategie muss allerdings die zwangsläufig einhergehende erhöhte Detektionsrate klinisch insignifikanter Karzinome in Kauf genommen werden [4–7]. In der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom wird auf die Studienlage mittels eines Statements eingegangen; es gibt aber keine Empfehlung zur Nutzung des MRT zur Erstbiopsie. Die einzige Empfehlung zum

MRT betrifft den unauffälligen Befund: „Ein unauffälliges MRT (PI-RADS <3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie alternativ zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.“ (Empfehlungsgrad B).

Limitationen der vorliegenden Übersichtsarbeit

Eine der wesentlichen Limitationen der diskutierten systematischen Übersichtsarbeit ist die primäre Einbeziehung gepaarter Studien. In diesem Design besteht zwangsläufig ein Selektionsbias, da nur Männer mit auffälligem MRT-Befund eingeschlossen werden konnten. Eine Beschränkung auf randomisiert kontrollierte Studien hätte dieser Limitation mutmaßlich entgegenwirken können. Es muss zudem beachtet werden, dass die Mehrzahl der analysierten RCT hinsichtlich Index- und Vergleichstest nicht exakt die Fragestellung der Übersichtsarbeit adressieren. Weiterhin muss bedacht werden, dass im Rahmen gepaarter Studien gleichzeitig durchgeführte SB und MRT-GB den jeweils anderen Test hätten beeinflussen können. Die Heterogenität zwischen den Studien war hoch, sodass die Vergleichbarkeit der Daten limitiert ist, bzw. keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte. Daher ist die Aussagekraft dieser Review-Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen.

Ausblick

Gemessen an den zuvor benannten Herausforderungen in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms findet sich zunehmende Evidenz für die Vorteile einer MRT-basierten Diagnosestrategie [8, 9]. Trotz dieser zuletzt positiven Entwicklungen besteht weiterhin Verbesserungsbedarf. Die Sensitivität des multiparametrischen MRT in der Detektion auffälliger Herdbefunde ist zwar unbestritten hoch, jedoch werden weiterhin klinisch signifikante Karzinome diagnostisch übersehen. Ein weiteres Problem ist die mangelhafte Spezifität des MRT. In weniger als der Hälfte der Männer, bei welchen anhand eines auffälligen MRT-Befunds eine Biopsie indiziert wurde, findet sich

ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom [10, 11].

In der aktuellen Diskussion steht außerdem auch die potenzielle Nutzung von molekularen Biomarkern, wie beispielsweise beim select MDx- oder STHLM3-Test welche bei der Indikationsstellung zur Biopsie hilfreich sein könnten [12, 13]. In der Vergangenheit wurde auch gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit der MRT-Befundung stark von der Erfahrung des befundenden Radiologen abhängt [14]. Dies bedingt eine Abhängigkeit der diagnostischen Qualität von der Erfahrung des Radiologen. Einen interessanten Ansatz in der Fortentwicklung der Prostatakarzinomdiagnostik bieten daher CAD-Ansätze, die einerseits den Radiologen als entscheidendes Glied in der diagnostischen Kette unterstützen und langfristig durch eine Optimierung der Spezifität in der Bildgebung vielleicht sogar eine biopsiefreie Diagnostik ermöglichen könnten [15–17].

Insgesamt bleibt die Problematik eines befundorientierten klinischen Managements von Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom ein komplexes Thema und eine interdisziplinäre Herausforderung. Die Implementierung von weiteren Karzinomerkennungsmodalitäten in medizinische Behandlungsstandards birgt das Potential Sensitivität und Spezifität in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms weiter zu verbessern.

Fazit für die Praxis

- Die MRT spielt eine wachsende Rolle in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms.
- Die MRT-geführte Biopsie stellt möglicherweise eine attraktive Alternative zur konventionellen Sättigungsbiopsie dar. Weitere hochwertige Studien sind von Nöten, um den Vorteil weiter zu stützen.
- Biopsiestrategien mit einer Kombination aus MRT-geführte Biopsie (MRT-GB) und systematische Biopsie (SB) scheinen weniger klinisch signifikante Prostatakarzinome undetektiert zu lassen, führen allerdings zu einer höheren Rate insignifikanter Karzinome.

- Die MRT bietet als Triagierungstest vor der Prostatabiopsie eine favorable Performanz hinsichtlich Vermeidung von Biopsien und gleichzeitig niedrigeren Diagnoseraten klinisch insignifikanter Karzinome.
- Ein MRT-gestütztes diagnostisches Vorgehen kann von der Erfahrung des befundenden Radiologen erheblich abhängig sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. univ. A. Miernik, FEBU, MHBA
 Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg, Deutschland
 arkadiusz.miernik@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Miernik und S. Schmidt sind Mitglieder von UroEvidence bei der Deutschen Gesellschaft für Urologie. A. Sigle, C. A. Jilg, S. Schmidt und A. Miernik geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Drost FH et al (2019) Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:Cd12663
2. Donovan JL et al (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 375(15):1425–1437
3. Miah S et al (2018) Patient reported outcome measures for transperineal template prostate mapping biopsies in the PICTURE study. *J Urol* 200(6):1235–1240
4. de Gorski A et al (2015) Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinically significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates. *J Urol* 194(3):669–673
5. Filson CP et al (2016) Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 122(6):884–892
6. Schoots IG et al (2015) Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 68(3):438–450
7. Siddiqui MM et al (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-

guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4):390–397

8. Rouviere O et al (2019) Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 20(1):100–109
9. van der Leest M et al (2019) Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75(4):570–578
10. Ahmed HU et al (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389(10071):815–822
11. Kasivisvanathan V et al (2018) MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 378(19):1767–1777
12. Hess J (2016) STHLM3 test could help improve prostate cancer screening. *Urologe A* 55(5):660
13. Falzarano SM et al (2015) Novel biomarkers and genomic tests in prostate cancer: a critical analysis. *Minerva Urol Nefrol* 67(3):211–231
14. Rosenkrantz AB et al (2016) Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon: A multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology* 280(3):793–804
15. Le MH et al (2017) Automated diagnosis of prostate cancer in multi-parametric MRI based on multimodal convolutional neural networks. *Phys Med Biol* 62(16):6497–6514
16. Lemaitre G et al (2017) Computer-aided detection for prostate cancer detection based on multiparametric magnetic resonance imaging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017:3138–3141
17. Wang J et al (2017) Machine learning-based analysis of MR radiomics can help to improve the diagnostic performance of PI-RADS v2 in clinically relevant prostate cancer. *Eur Radiol* 27(10):4082–4090

1. Zelic R, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol*. 2019 Oct 9. pii: S0302-2838(19)30755-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.027>. [Epub ahead of print]
 Fazit: The MSKCC nomogram, CAPRA score, and CPG risk grouping system performed better in discriminating prostate cancer death than the D’Amico and D’Amico-derived systems (NICE, GUROCC, EAU, AUA, and NCCN). Use of these tools may improve clinical decision making.

Schwerpunkt: Surgery – Genitourinary

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

2. Huang SW, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019 Nov 14;367:15919.
 Fazit: Eight new endoscopic surgical methods for benign prostatic hyperplasia appeared to be superior in safety compared with monopolar TURP. Among these new treatments, enucleation methods showed better Qmax and IPSS values than vapourisation and resection methods.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)