

Prof. Thomas Fischer

# FUSIONSBIOPSIE

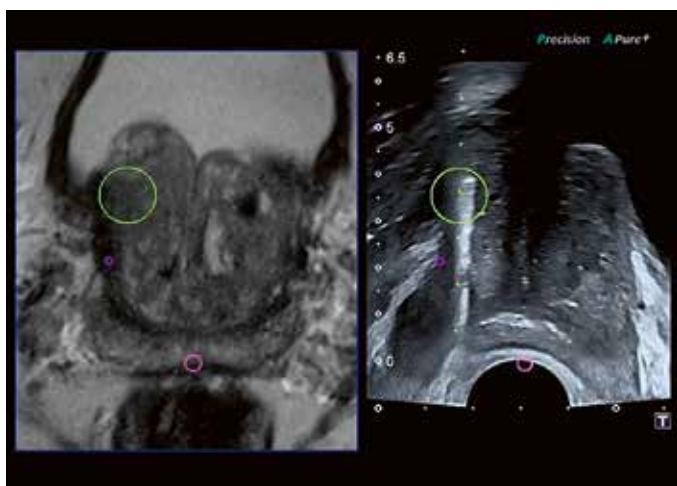
„Der große Vorteil der Fusionsstanze besteht darin, dass man mit dieser Methode gezielt die aggressiven Tumoren herausfiltern kann“, erklärt Prof. Thomas Fischer, klinisch leitender Oberarzt in der Radiologie an der Charité Mitte in Berlin. „Das Ziel ist, am Ende die beste Therapie für jeden einzelnen Patienten zu finden.“

Die Rede ist von der MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie (fusion guided biopsy, FGB, s. Abb. 1) – einem Verfahren, das seit kurzem in der Diagnose und Therapie vor allem von Prostatakarzinomen zum Einsatz kommt. Bei der MRT-gestützten Fusionsbiopsie werden mithilfe der Ultraschall-Bildgebung gezielt Gewebeproben aus Bereichen entnommen, die vorher im MRT-Scan, der eine sehr hohe Sensitivität speziell für bösartige Tumoren hat, auffällig geworden sind. Die Innovation: Um die Treffsicherheit bei der Biopsie zu erhöhen, werden Schall- und MRT-Bild quasi übereinandergelagert. Während einer Untersuchung oder eines Eingriffes kann der behandelnde Arzt den MRT-Scan als Hintergrund nutzen, um innerhalb der besser auflösenden und live erfolgenden Ultraschall-Visualisierung zu navigieren.

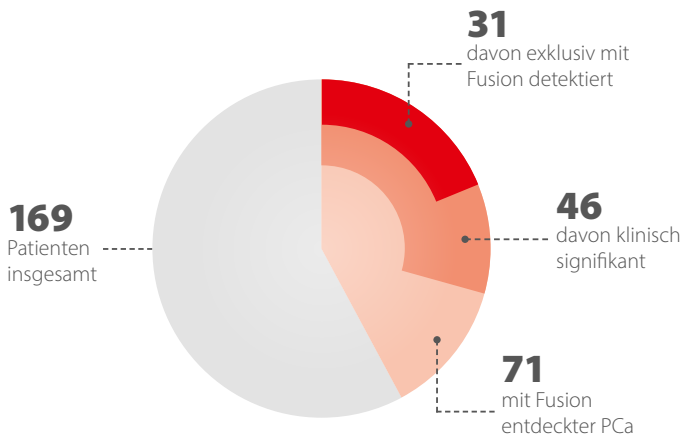
## BESSERE SENSITIVITÄT

Mit der neuen Methode lässt sich die Detektionsrate von bisherigen Diagnoseverfahren deutlich erhöhen. Bei einer jüngst an der Charité durchgeführten Studie mit 169 Patienten, bei denen trotz erhöhter PSA-Werte bei der anschließenden Kontroll-Biopsie keine Tumoren gefunden worden waren, wurde eine weitere Gewebeprobe via Fusionsbiopsie entnommen. Bei 46 dieser 169 Patienten wurde dabei ein klinisch signifikanter Tumor gefunden. 31 der 46 Befunde konnten exklusiv durch das Fusionsverfahren, nicht aber mit der wiederholten Standardbiopsie detektiert werden (s. Kuchendiagramm).

Aufgrund der besseren Treffsicherheit erfasst die Fusionsbiopsie nicht nur einen höheren Anteil an klinisch relevanten Tumoren, sondern führt auch zu einer deutlichen Reduzierung von Biopsie-Sitzungen. Mit randomisierten Standardbiopsieverfahren sind manchmal bis zu vier Biopsie-Sitzungen notwendig, um die relevante Gewebeprobe zu produzieren. „Wünschenswert wäre eine verbindliche Regelung, ab welcher Anzahl negativer Vorbiopsien auf die Fusionsbiopsie umzusteigen ist, oder ob gar bereits zur Suche des Tumors das multiparametrische MRT (mpMRT) als erste bildgebende Diagnostik eingesetzt werden sollte. Vielleicht sogar im Rahmen eines Screenings“, meint Fischer. Hier kommt der Vorteil der Fusionsbiopsie zum Tragen: Je eher der Tumor auch in der Gewebeprobe festgestellt wird (und weiter untersucht werden kann), umso weniger Biopsie-Sitzungen sind nötig, und umso früher kann die richtige Therapie eingeleitet werden.



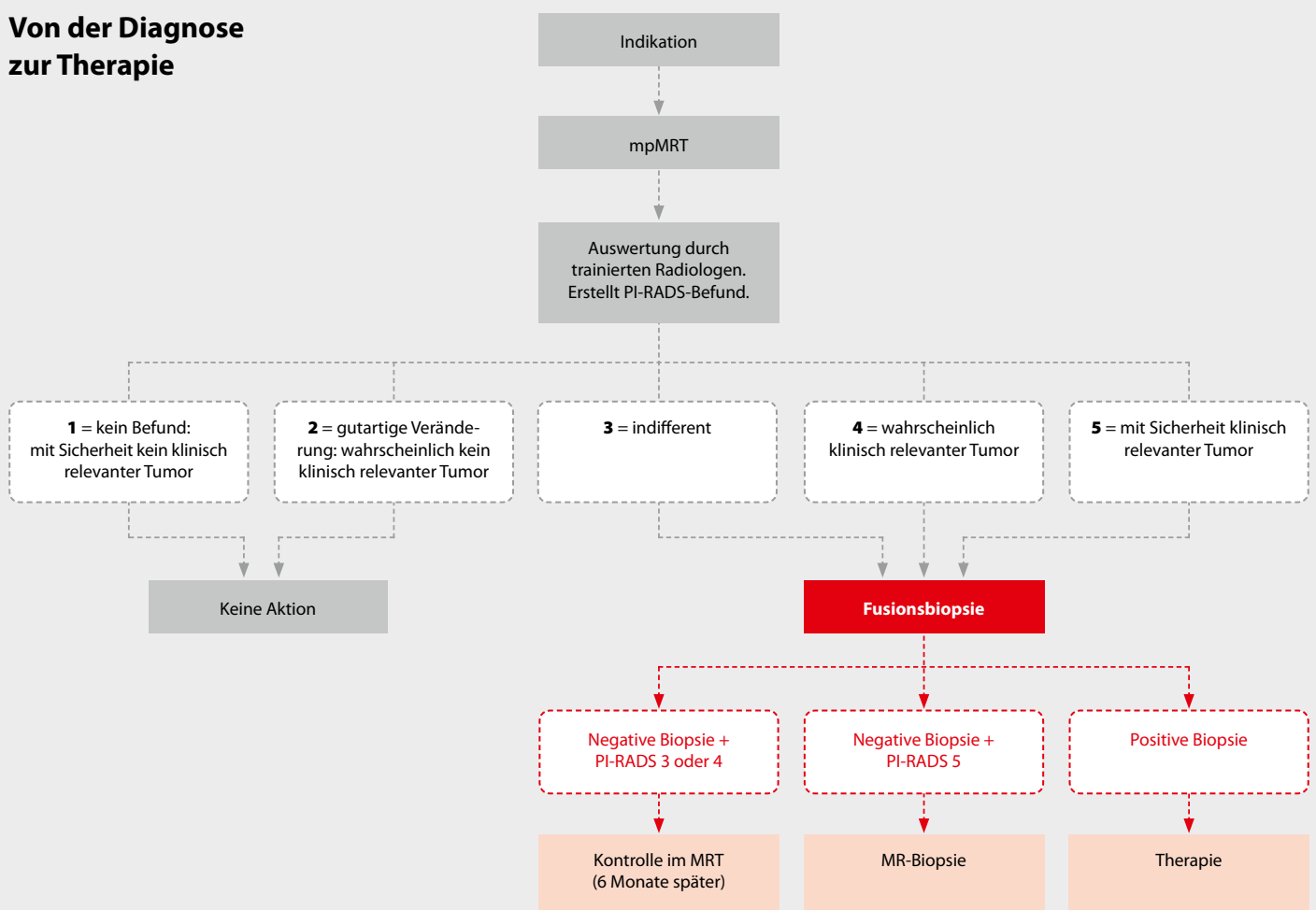
**Abb. 1:** MRT/US-fusiongestützte Biopsie. Linkes Bild: MRT, T2w axial. Rechtes Bild: Realtime-Ultraschall mit Biopsie.



An der Berliner Charité wird die Fusionsbiopsie über die Stadt verteilt an drei Standorten angeboten. Urologen und Radiologen führen diese Biopsie im Team durch. Die meisten Patienten werden aufgrund negativer Erstbiopsien trotz auffälligen PSA-Befundes zunächst in die mpMRT überwiesen. Je nachdem, wie die Diagnose im MRT ausfällt, folgt eine Fusionsbiopsie. „Mit dem MRT filtert man eher die aggressiven Tumore heraus. Weniger aggressive

Befunde werden schlechter erfasst. Die Fusionsstanze dient anschließend dazu, den Befund aus dem MRT histologisch zu sichern“, erklärt Fischer (s. Diagramm). Ein wichtiges Detail: Das bei der Fusion eingesetzte Ultraschallgerät leistet weitaus mehr, als lediglich MRT-Bilder und Ultraschall-Aufnahmen miteinander zu verschmelzen. „Bei einigen Kollegen hat der Ultraschall oft keinen guten Ruf, weil er wenig lukrativ ist und oft nur „grau verpixelte Bilder“ liefert. Aber hier reden wir von einem High-tech-Ultraschall in der Oberklasse. Diese Geräte sind multiparametrischer, als es das MRT derzeit ist. Neben der quantitativen Perfusionsanalyse (mittels CEUS) zur Vaskularisationsgradbestimmung und der Messung der Steifigkeit von Tumoren mittels Strain- bzw. Scherwellen-Elastographie oder TDI, konnte gerade auch die B-Bildqualität mit Frequenzen von 11 MHz in Echtzeit extrem verbessert werden. Neue Dopplerverfahren (SMI – Superb MicroVascular Imaging), die eine sehr hohe Sensitivität für erhöhten Blutfluss in aggressiven Tumoren haben, erzielen bis zu 50 Bilder pro Sekunde und sind darüber hinaus auch kontrastfähig für eine noch höhere Empfindlichkeit für den Blutfluss.“

## Von der Diagnose zur Therapie



**INDIKATION**

Eine häufige Variante: Aufgrund sehr hoher oder plötzlich steigender PSA-Werte führt der Urologe eine systematische Biopsie durch. Bei der systematischen Biopsie werden aus der Prostata Drüse im Zufallsverfahren 10 – 12 Gewebeprobe in einer bestimmten räumlichen Anordnung entnommen. Wenn die Gewebeprobe trotz auffälliger PSA-Werte negativ ist, liegt eine Indikation für die weitere Abklärung (die sogenannte Re-Biopsie) vor.

Alternativ:

Der Patient wird allein aufgrund auffälliger PSA-Werte zur Abklärung ins MRT geschickt. Aufgrund der relativ hohen Kosten, die mit der MRT-Diagnose verbunden sind, wird diese Variante wenig praktiziert. Sie könnte aber zu einer Verringerung von unnötigen Erstbiopsien führen. Absolut betrachtet liegen die Kosten (die sich bei zwei MRT-Bildmessequenzen zwischen 200 bis 250 Euro bewegen) im Bereich der Kosten für die digitale Mammographie, die als Screening-Methode weithin etabliert ist.

**MPMRT (MULTIPARAMETRISCHES MRT)**

Elemente:

- **Diffusionsgewichtete Bildgebung**

Das Diffusionsbild gibt Aufschluss über die Bewegung der Wassermoleküle im Gewebe. Hintergrund: Im Tumorgewebe ist (unter anderem durch die erhöhte Zelldichte) die Beweglichkeit der Wassermoleküle eingeschränkt.

- **T2-Bildgebung**

Die hochauflösende Bildgebung in mehreren Ebenen zeigt durch Tumoren verändertes Gewebe an und erlaubt es beispielsweise, exakt zu erkennen, ob die Organkapsel der Prostata durch einen Tumor bereits durchbrochen wird.

- **Dynamisches MRT**

Erzeugung von MRT-Bildern in schneller Folge, um den Fluss innerhalb der Gefäße zu untersuchen. Dabei wird zusätzlich Kontrastmittel verabreicht. Da sich das für ein Prostata-MRT notwendige Kontrastmittel Gadolinium im Körper anreichert und zudem kostenintensiv ist, wird das dynamische MRT eher selten verwendet. Eine Alternative ist der Einsatz von Ultraschall-Kontrastmitteln während der anschließenden Fusionsbildgebung. Die dabei verwendete Gasbläschen-

emulsion ist gesundheitlich unbedenklich. Mit modernen 3-Tesla-Geräten ist die mpMRT-Untersuchung heute ohne die für den Patienten unangenehme Endorektalspule möglich.

**AUSWERTUNG**

MRT-Aufnahmen werden durch einen dafür ausgebildeten Radiologen ausgewertet. Die Auswertung geschieht anhand der PI-RADS-Klassifikation (Version 2). Abhängig vom PI-RADS-Befund wird der Patient zur Fusionsbiopsie überwiesen.

**FUSIONSBIOPSIE**

Bei Patienten mit auffälligem PI-RADS-Befund wird via Fusionsbiopsie eine Gewebeprobe entnommen, die anhand des Gleason-Scores ausgewertet wird. Die Ultraschall-Bilder vom Tumor und das Bild von der Probenentnahme werden zur zusätzlichen Kontrolle noch einmal von zwei weiteren Radiologen nachbefundet.

Bei der Fusionsbiopsie werden 10 Zufallsproben sowie 2 gezielte Proben entnommen. Die Fusionsbiopsie ersetzt entweder eine systematische Biopsie (bei der 12 Zufallsproben entnommen werden) oder die gezielte Ultraschall-Biopsie. Bei dieser steht zur Nadelführung während der Probenentnahme ausschließlich das Ultraschall-Bild zur Verfügung. Ein eventuell vorhandenes MRT liegt dem Radiologen zwar vor; die verschiedenen Aufnahmen werden jedoch nicht bildtechnisch zusammengebracht. Auch bei der Ultraschall-geleiteten Biopsie werden 10 Zufallsproben und 2 gezielte Proben entnommen.

**DIREKT MRT-GESTÜTZTE BIOPSIE**

Patienten mit negativem Befund aus der Fusionsbiopsie, aber einem PI-RADS-Wert in Höhe von 5, werden zur Abklärung in die MR-Biopsie geschickt. Die direkte MRT-gestützte Prostatabiopsie ist sehr aufwendig und gilt als der Goldstandard in der Diagnose von Prostatakrebs.

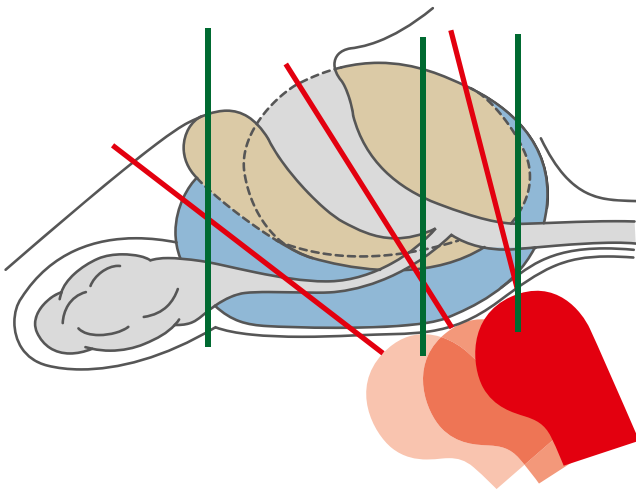
**THERAPIE**

Bei positivem Befund wird der Patient einer Therapie unterzogen. Die Wahl der Therapie ist abhängig vom Befund (der sich als Wert auf der Gleason-Skala darstellt). Bei einer abwartenden Strategie wird der Patient lediglich in definierten Zeitabständen einer Kontrollbiopsie unterzogen. Bei deutlich aggressiven massiven Befunden erfolgt die radikale Prostatektomie. Dazwischen gibt es die Möglichkeit einer fokalen Therapie wie etwa der IRE (Irreversiblen Elektroporation).

**WENIGER FALSCH-POSITIVE BEFUNDE**

Für die Fusionsbiopsie wurde an der Charité eigens eine gemeinsame Sprechstunde eingerichtet, bei der ein Radiologe und ein Urologe den Patienten gemeinsam beraten. Der Urologe schätzt erst aufgrund des PSA-Tests und anderer Marker, später auf Basis der Befunde aus der Bildgebung und der Biopsie die Risiken ab und bespricht mit dem Patienten die Optionen. Die Rolle des Radiologen ist es, bei der Diagnose den relevanten Herd auch wirklich zu treffen.

Das Problem: Das Prostatakarzinom ist multifokal; es gibt meist mehrere Herde in der Drüse, die aber nicht alle gleich wichtig sind. Das mpMRT schafft es, den kritischen Herd zu identifizieren. Dann kommt der Ultraschall hinzu. Ultraschall ist per se schlechter im Detektieren des Herdes. Fischer: „Wenn ich aber schon weiß, wo ich suchen muss, dann kann ich mir im Ultraschall mit Elastographie und Kontrastmitteleinsatz und mit der höheren Ortsauflösung, die der Ultraschall im Vergleich zum MRT bietet, die Details an der richtigen Stelle noch



## Schnittebenen

Während das MRT (grüne Linien) axiale Aufnahmen der Prostata erzeugt, liefert der Ultraschall ein Bild, das aus den strahlenförmig von der Sonde ausgehenden Schallwellen resultiert (rote Linien). Per se sind die visuellen Befunde deshalb höchst unterschiedlich. Die Fusionsbildgebung verbessert die Vergleichbarkeit zwischen MRT- und Ultraschallbild signifikant, indem beide Bilder visuell entzerrt und übereinander projiziert werden.

Neben der Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen wird die Fusionsbildgebung bei Gefäßerkrankungen eingesetzt. Hervorzuheben ist die Erkennung von Tumoren in der Leber. Ein besonderer Vorteil ist hier, dass die bislang beim MRT und beim CT der Leber verwendeten Kontrastmittel Nebenwirkungen haben, die im gleichwertigen Ultraschall komplett vermieden werden können. So kann die Methode des Kontrastmittel-Ultraschalls auch bei niereninsuffizienten Patienten genutzt werden. Außerdem ermöglicht die Fusion, auch nicht tumorhafte Gefäßveränderungen zu erkennen, ohne dass dafür eine strahlungsintensive Kontrolluntersuchung im CT vonnöten ist.

einmal viel besser anschauen. Dann weiß ich sehr genau, wo ich die entscheidende Probe entnehmen muss.“ Auch Durchblutung und Steifigkeit des Gewebes können im Ultraschall gemessen werden. „Ich kenne Kollegen, die entnehmen von jedem Gewebe ab einem Wert von 35 Kilopascal Steifigkeit direkt eine Probe.“ Auf diese Weise findet man in der Fusionsbiopsie zunächst einmal mehr Tumoren als im MRT. „Ich entnehme dennoch lieber ausschließlich von jenen Tumoren Proben, die bereits im MRT auffällig geworden sind. Das heißt: Ich nutze gezielt die etwas einfachere Methode in der Kombination mit dem mpMRT, weil es mir nur auf klinisch signifikante Karzinome ankommt. In die anderen will ich gar nicht erst hineinstecken bei der Biopsie.“

Wegen der hohen Genauigkeit der Fusionsbiopsie schlagen einige Radiologen bereits vor, bei der Gewebeentnahme vollständig auf die traditionellen Zufallsproben zu verzichten. Interessant wäre eine Beschränkung auf gezielte Proben auch deshalb, weil jede einzelne Probenentnahme im Rahmen einer Biopsie-Sitzung das Risiko von Komplikationen nach dem Eingriff erhöht. Europäische Richtlinien hingegen schreiben vor, dass neben 2 gezielten Proben auch immer 10 zufällige Proben entnommen werden müssen. Thomas Fischer hält das auch für sinnvoll. „Zugegeben: Viele der Tumoren, die man durch die

zusätzliche systematische Biopsie findet, sind klinisch nicht relevant. Im MRT würde man sie gar nicht sehen, weil sie noch zu keinen Veränderungen morphologischer Art geführt haben.“ Oftmals geht es aber darum, bei bereits diagnostiziertem Tumor herauszufinden, welcher Anteil der Prostata insgesamt betroffen ist. „Da bin ich gedanklich schon bei der Therapie. Wenn ein Patient zusätzlich zum Hauptherd auf der anderen Seite noch kleine Tumoren hat – auch wenn die, für sich betrachtet, nicht relevant wären – dann werde ich ihm keine fokale Therapie anbieten. Wenn sich die Tumoren auf ein einziges Areal konzentrieren und bestimmte Bedingungen erfüllen, wie z. B., das sie den Gleason-Score von 3+4 nicht überschritten, dann schon.“

## IM KOLLEKTIV EINE KOSTENERSPARNIS

2012 hatten Fischer und sein Team die Fusionsbiopsie auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie vorgestellt. Es gab damals heftigen Widerstand. „Heute sind viele Urologen umgeschwenkt. Es ist eine Win-win-Situation. Auch die Kollegen bei uns im Haus haben schnell gemerkt: Durch die genauere Diagnose werden einerseits unnötige Eingriffe vermieden. Insgesamt aber steigen die OP-Zahlen, weil mit der Fusion mehr klinisch relevante Tumoren erkannt und behandelt werden.“

### Prof. Thomas Fischer

*»Ich erkenne Tumoren früher und kann sie früher einer gezielten Therapie zuweisen. Für den einzelnen Patienten die bessere Lösung und für das Versichertenkollektiv die geringeren Kosten.«*

Ein Problem bei dem Verfahren ist die Finanzierung. Biopsien werden von den gesetzlichen Krankenkassen mit einem Satz von unter 50 Euro vergütet – auch dann, wenn sie unter Einsatz von Hightech-Geräten erfolgen und ein ganzes Team aus Fachärztinnen oder Fachärzten sowohl aus der Radiologie wie aus der Urologie beteiligt ist und zusätzlich ein Krankenpfleger. „Aber die Patienten wissen heutzutage genau Bescheid. Die kommen gezielt und fragen, ob eine Klinik Elastographie und Bildfusion einsetzt. So etwas spricht sich schnell rum“, meint Fischer. Viele Kliniken schaffen sich neue moderne Geräte an, weil sonst einfach die Patienten nicht mehr kommen. Bezahlt werden müssen diese Anschaffungen aber aus dem Einnahmen, die mit den Operationen erzielt

werden. Eine deutliche Schiefelage. Für das Gesamtsystem hingegen, meint Fischer, würde sich die Fusionsmethode aber durchaus rechnen. „Ich erkenne Tumoren früher und kann sie früher einer gezielten Therapie zuweisen. Für den einzelnen Patienten die bessere Lösung und für das Versichertenkollektiv die geringeren Kosten.“

## APLIO i-SERIE

Ausschlaggebend für die weitere Etablierung der Fusionsbiopsie ist auch die technische Entwicklung auf dem Gebiet des Ultraschalls. Seit kurzem testen Fischer und sein Team auch den Toshiba Aplio i800, der den Aplio 500 Platinum, der in den erwähnten Studien benutzt wird, nach oben hin als innovatives Forschungsgerät erweitert. Der neue „Forschungsbruder“ des Aplio 500 kommt in Europa im dritten Quartal 2016 auf den Markt. In der Berliner Charité wird der Aplio i800 schrittweise, in enger Kooperation mit den Toshiba Ingenieuren, für den klinischen Gebrauch optimiert und mit Bedienungsprotokollen ausgestattet „Aufgrund der Super-Performance und der etablierten Vorzüge des Aplio 500 liegt die Messlatte für den Aplio i800 sehr hoch. Technologisch ist das Potenzial der Aplio i-Serie aber schon enorm. Auch bei der Fusion spielt das Gerät seine Vorteile aus“, meint Fischer. „Das MRT können wir jetzt simultan in verschiedenen Bildebenen und einem 3D-Übersichtsbild während der Fusion darstellen. Außerdem erkennt das System einen Tumor, den wir in der einen Bildsequenz markiert haben, in der anderen automatisch wieder. Die einfache Bedienung der SmartFusion, die am Aplio 500 entwickelt wurde, bleibt aber erhalten. Hinzu kommt die Fusion in hervorragender Qualität mit einer Vielzahl vom bereits am Aplio 500 existierender, als auch für die i-Serie neuentwickelter Sonden: dies eröffnet gerade im Bereich der universitären Forschung neue Perspektiven.“

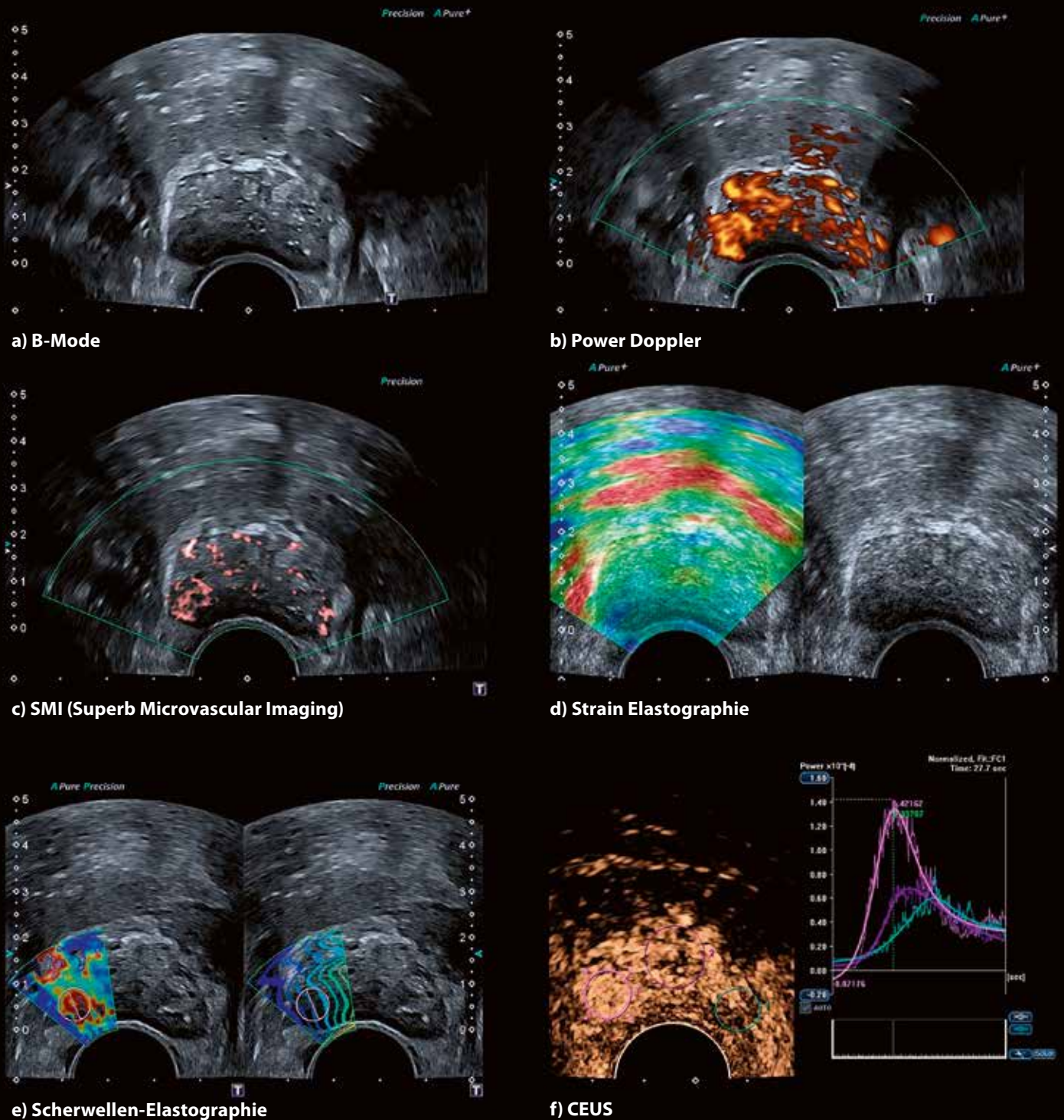
## AUSBLICK

Braucht es in Zukunft überhaupt noch den PSA-Test und die traditionellen vollständigen randomisierten Biopsien? „Käme es nicht aufs Geld an, wäre das MRT als Instrument für das Screening geeigneter als der PSA-Test“, glaubt Fischer. „Was sich auf jeden Fall sparen ließe, wären die randomisierten Erstbiopsien bei auffälligen PSA-Werten. Bereits durch Abklärung im MRT und in der Fusionsbildgebung mit Ultraschall ließen sich viele verdächtige Herde abklären. Falls doch eine Entnahme von Gewebeproben nötig ist, führt die Fusionsbiopsie schneller zum Ziel als ganze Reihen von Biopsie-Sitzungen, die oft nötig sind, um mit bisherigen Methoden einen Tumor ausfindig zu machen.“

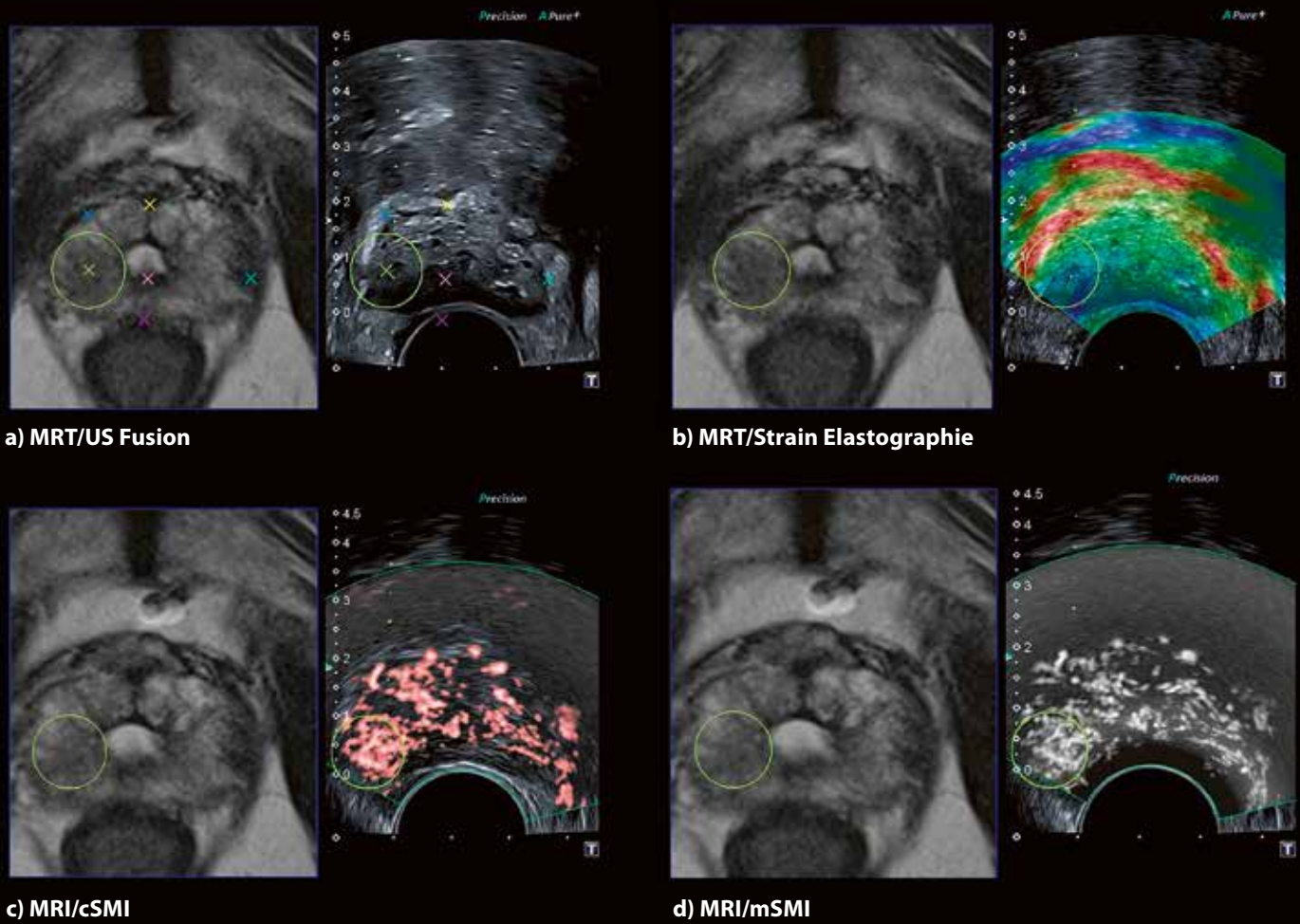
Die Verbesserungen in der Diagnose lassen auch die Bilanz der Prostata-OP in anderem Licht erscheinen. 2012 wurde im New England Journal ein Artikel veröffentlicht, der nachwies, dass eine Operation die Überlebenschancen der Patienten gar nicht verbesserte. „Dieser Effekt erklärt sich daher, dass die Studie keine saubere Trennung zwischen Patienten ziehen konnte, bei denen ein aggressiver Tumor vorlag und solchen, deren Tumor klinisch nicht relevant war“, meint Fischer. Je besser es in der Diagnose gelingt, einen Tumor zu charakterisieren, desto besser wird langfristig auch die Bilanz von Therapien wie der Prostatektomie werden. Dies alles entwickelt sich in Richtung der personalisierten Medizin. Fischer: „Wir müssen für den Einzelnen den besten Weg finden. Dafür ist die Fusionsbiopsie entscheidend. Gerade die Zusammenarbeit im Team Urologie-Radiologie hat der Methode einen entscheidenden Schub gegeben und kann darauf aufbauend zukünftige Therapiewege entscheidend beeinflussen.“



**KLINISCHER FALL:** Ein 75-jähriger Patient mit transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) erhielt aufgrund einer Erhöhung des PSA-Wertes von anfänglich 2,4 ng/ml auf 7 ng/ml eine mpMRT-Untersuchung. Die vorherige digital-rektale Untersuchung (DRU) zeigte einen auffälligen Befund im rechten lateralen Lappen. Im MRT zeigte sich ein verdächtiges Areal mit einem Durchmesser von 10 mm und einem PI-RADS Score 4, was mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% auf ein Prostatakarzinom hindeutete. Vor der Biopsie wurde ein mpUS (Abb. 2) und eine Untersuchung im MRT/US Fusion Mode (Abb. 3) durchgeführt.



**Abb. 2 (a–f):** mpUS der Prostata. Der Tumor ist im B-Bild (a) nur schwer zu erkennen, aber mit dem Power Doppler (b), und noch besser mit SMI (c), lässt sich die erhöhte Vaskularisation sehr gut darstellen, bis in die kleinen Gefäße. Die Strain Elastographie (d) zeigt eine erhöhte relative Festigkeit (blau), und die Scherwellen-Elastographie (e) detektiert eine harte Läsion (rot) mit einer Elastizität von 108 kPa. Im CEUS-Mode (f) zeigt sich in der erkannten Läsion eine frühe Anflutung mit einem verstärkten Enhancement, verglichen mit dem umliegenden Prostatagewebe.



**Abb. 3 (a – d):** MRT/US Fusion Mode. Das B-Bild (a) zeigt im relevanten Bereich keine spezifische Veränderung der Echogenität. Die Strain Elastographie (b) zeigt hingegen einen deutlich blauen (hart) Bereich in der im MRT auffälligen Region, während das Fettgewebe der Kapsel rot (weich) dargestellt wird. Mittels Contrast-Enhanced SMI, erzeugt über ein Summationsverfahren aus dem cSMI- (c) und mSMI-Mode (d), lässt sich die Perfusion deutlich visualisieren. Durch die Darstellung der Gefäßarchitektur mit den typischen zuführenden Gefäßen lässt sich die angezeigte Neoangiogenese sicher beurteilen. ■



**Prof. Thomas Fischer**

*»Wir müssen für den Einzelnen den besten Weg finden. Dafür ist die Fusionsbiopsie entscheidend. Gerade die Zusammenarbeit im Team Urologie-Radiologie hat der Methode einen entscheidenden Schub gegeben und kann darauf aufbauend zukünftige Therapiewege entscheidend beeinflussen.«*

**Aplio 500**