

# Früherkennung und Diagnostik

## Vorgehen, Methoden und Effektivität

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste Tumor des Mannes in den westlichen Industrieländern. Da das PCa nur im Anfangsstadium geheilt werden kann, ist eine Früherkennungsuntersuchung sinnvoll. Seit Einführung des prostataspezifischen Antigens haben sich Diagnostik, Therapie und Nachkontrolle in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert. Das prostataspezifische Antigen ermöglicht erstmals die Entdeckung heilbarer Prostatakarzinome in einem hohen Umfang. Im Folgenden wird der aktuelle Konsens zur Früherkennung des Prostatakrebses dargestellt.

ROBIN RUSZAT, ROBERTO CASELLA, TULLIO SULSER

---

Die Effektivität der Früherkennung beim Prostatakarzinom (PCa) ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt. Es besteht jedoch Übereinstimmung darüber, dass Effektivität nur dann bewiesen ist, wenn ein Zusammenhang zwischen Frühdetektion und Verminderung der Sterblichkeit schlüssig mit akzeptabler Lebensqualität und Kosteneffektivität festgestellt werden kann. Laufende Studien, deren Resultate in den nächsten Jahren erwartet werden, sollten Klarheit bringen (1).

---

### Stand der Früherkennung

In den meisten europäischen Ländern, in Kanada und in den USA werden jährliche Früherkennungsuntersuchungen empfohlen. Das Eintrittsalter für die jährliche Früherkennung liegt bei 50 Jahren und, gesondert, bei 45 Jahren, wenn eine familiäre Belastung besteht, das heisst ein Angehöriger ersten Grades (Vater, Bruder) an Prostatakrebs erkrankte. Die letzte Früherkennung sollte mit 75 Jahren erfolgen.

Der natürliche Verlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist langsam. Pound und Mitarbeiter konnten 1999 zeigen, dass selbst bei Patienten, bei denen nach radikaler Prostatektomie die Erkrankung fortschreitet, die Zeit vom ersten Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum bis zum Entstehen von Metastasen durchschnittlich acht Jahre beträgt (2). Bei Anwesenheit eines ungünstigen Malignitätsgrads (Gleason  $\geq$  7) verkürzt sich diese Zeit auf fünf Jahre. Van den Ouden zeigte, dass die durchschnittliche Zeit bei radikal operierten Patienten

bis zu einem Anstieg des PSA-Wertes im Serum ungefähr fünf Jahre beträgt (3). Diese langsamen Verläufe selbst bei Patienten, die nach potenziell heilender Behandlung rezidivieren, weisen darauf hin, dass ein längeres Intervall zwischen Früherkennungsuntersuchungen sinnvoll sein könnte.

Das optimale Intervall, in dem eine Früherkennungsuntersuchung durchgeführt werden soll, kann erst nach Auswertung oben genannter randomisierter Studien festgelegt werden. Daten häufen sich, die darauf hinweisen, dass eine routinemässige Anwendung der jährlichen Untersuchung nicht sinnvoll ist. So scheint es im PSA-Bereich von 0–2 ng/ml möglich, das Untersuchungsintervall auf zwei Jahre auszudehnen (4). Der Vorteil dieser Strategie ist die Vermeidung einer unnötigen Beeinträchtigung der Lebensqualität der untersuchten Männer und deren Familien (neben der Kosteneinsparung).

---

### Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Wie kein anderer Tumormarker hat das PSA Diagnose, Behandlung und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms verändert. Seit Ende der Achtzigerjahre wird der PSA-Wert vermehrt im Rahmen der Prostatakarzinom-Früherkennung eingesetzt. Gegenwärtig werden zirka 75 Prozent aller symptomatischen Prostatakarzinome aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes diagnostiziert (5). Obwohl prospektive Studien noch fehlen, ist davon auszugehen, dass das PSA entscheidend die prostatakarzinomspezifische Mortalität reduziert hat (6, 7).

Zirka 80 bis 85 Prozent der männlichen Bevölkerung haben einen PSA-Wert < 4 ng/ml, 10 bis 15 Prozent zwischen 4 und 10 ng/ml und 2 bis 5 Prozent > 10 ng/ml (8, 10, 11). Die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entdecken, liegt bei Werten < 4 ng/ml zwischen 4 und 15 Prozent, bei Werten zwischen 4 bis 10 ng/ml bei 25 Prozent und bei einer Serumkonzentration > 10 ng/ml bei 33 bis 50 Prozent der untersuchten Männer. Ein organbegrenztet Tumorstadium wird bei Werten < 4 ng/ml in zirka 90 Prozent der Fälle gefunden, bei einer Serumkonzentration zwischen 4 und 10 ng/ml in 70 Prozent und lediglich in 50 Prozent der Fälle bei einer Konzentration > 10 ng/ml (8, 10, 11).

Die PSA-basierte Früherkennung mit einem Schwellenwert (Cut-off) von 4,0 ng/ml senkt die Prostatakarzinom-Mortalität möglicherweise um 4 Prozent pro Jahr. Es können aber auch Tumoren entdeckt werden, die klinisch zum Zeitpunkt der Diagnose nicht therapiebedürftig sind. Um die Anzahl unnötig biopsierter Männer zu reduzieren, wird stetig versucht, durch zusätzliche PSA-Parameter (vgl. Tabelle) die Spezifität des PSA-Tests, insbesondere im «Graubereich» zwischen 4 und 10 ng/ml, zu erhöhen. Dies geht jedoch mit einer deutlichen Zunahme des Risikos einher, ein Karzinom zu übersehen.

**Die digitale rektale Untersuchung (DRU)**

Der zusätzliche Wert der digitalen rektalen Untersuchung ist eingeschränkt. Nur 2 bis 5 Prozent der Prostatakarzinome fallen durch einen rektalen Tastbefund auf, dabei sind bereits bis zu 50 Prozent der Karzinome nicht mehr kurativ behandelbar (16). Aus diesem Grund ist die digitale rektale Untersuchung keine Früherkennungsuntersuchung. Nur in Einzelfällen erleichtert der rektale Palpationsbefund eine Entscheidungsfindung. Die PSA-Serumkonzentration stellt einen sensitiveren Marker als die DRU dar. Durch die PSA-Wert-Bestimmung werden fast 90 Prozent der Karzinome auffällig. Candas et al. (17) publizierten eine Screeningstudie mit 11 811 primären Untersuchungen und 46 751 Folgeuntersuchungen. Bei 90 Prozent der Männer mit einem Prostatakarzinom lag der PSA-Wert > 3 ng/ml, durch die alleinige DRU

Tabelle:

**Verschiedene PSA-Parameter**

Parameter	Verwendung
PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (Velocity) Carter et al. 1992 (12)	PSA-Anstieg > 0,75 ng/ml/Jahr deutet auf ein Karzinom hin. Eine korrekte Ermittlung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit muss auf der Messung von 3 Serumspiegeln über eine 2-Jahres-Episode basieren.
Volumenkorreliertes PSA (Density) Benson et al. 1992 (13)	Quotient zwischen PSA und Volumen der gesamten Prostata bzw. der Transitionalzone. Die Wertigkeit der Methode ist durch eine geringe Reproduzierbarkeit der transrektalen Sonografie (Untersucher- und EDV-Software-abhängig) eingeschränkt.
Ratio-freies/Gesamt-PSA (PSA-Ratio) Catalona et al. 1997 (14)	Patienten mit einem PCa haben eine niedrige Ratio. Ab einem Cut-off von 15% können teilweise bis zu 30% Biopsien vermieden werden, dabei werden 15–20% der Karzinome mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml ohne Tastbefund übersehen.
Altersadjustiertes PSA Gustafsson et al. 1998 (15)	Tendenziell steigt die PSA-Serumkonzentration mit dem Alter. Bei älteren Patienten hat die dadurch vermeintlich höhere Spezifität zur Vermeidung unnötiger Biopsien aber den Preis, dass zahlreiche kurativ heilbare Karzinome übersehen werden.

sind bei PSA-Werten unter 3 ng/ml 5 Prozent der Karzinome entdeckt worden.

**Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Prostatakarzinome stellen sich echoarm in der peripheren Zone dar; allerdings sind zirka 30 bis 50 Prozent der Tumoren isodens, sodass die Aussagekraft begrenzt und der TRUS mit der derzeitigen Bildauflösung nicht als Primärdiagnostikum geeignet ist. Üblicherweise wird der TRUS für die Durchführung der Prostatabiopsien benutzt.

**Prostatastanzbiopsie**

Die Prostatastanzbiopsie markiert den Endpunkt der klinischen Früherkennung des Prostatakarzinoms. Die Detektionsrate in Stanzbiopsien ist abhängig von der Anzahl der erfassten Tumordrüsen (Treffsicherheit des Urologen), der diagnostischen Sicherheit des untersuchenden Pathologen, und nicht zuletzt von der Qualität der Schnittpräparate. Die Indikation zur Prostatastanzbiopsie ergibt sich bei positiver DRU und/oder bei PSA-Wert-Erhöhung nach Ausschluss einer Prostatitis beziehungsweise bei einem PSA-Wert-Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml/Jahr über mindestens zwei Jahre (PSA-Velocity). Der Schwellenwert, der zur Biopsie führen soll, ist nicht einheitlich definiert. Von einigen Autoren

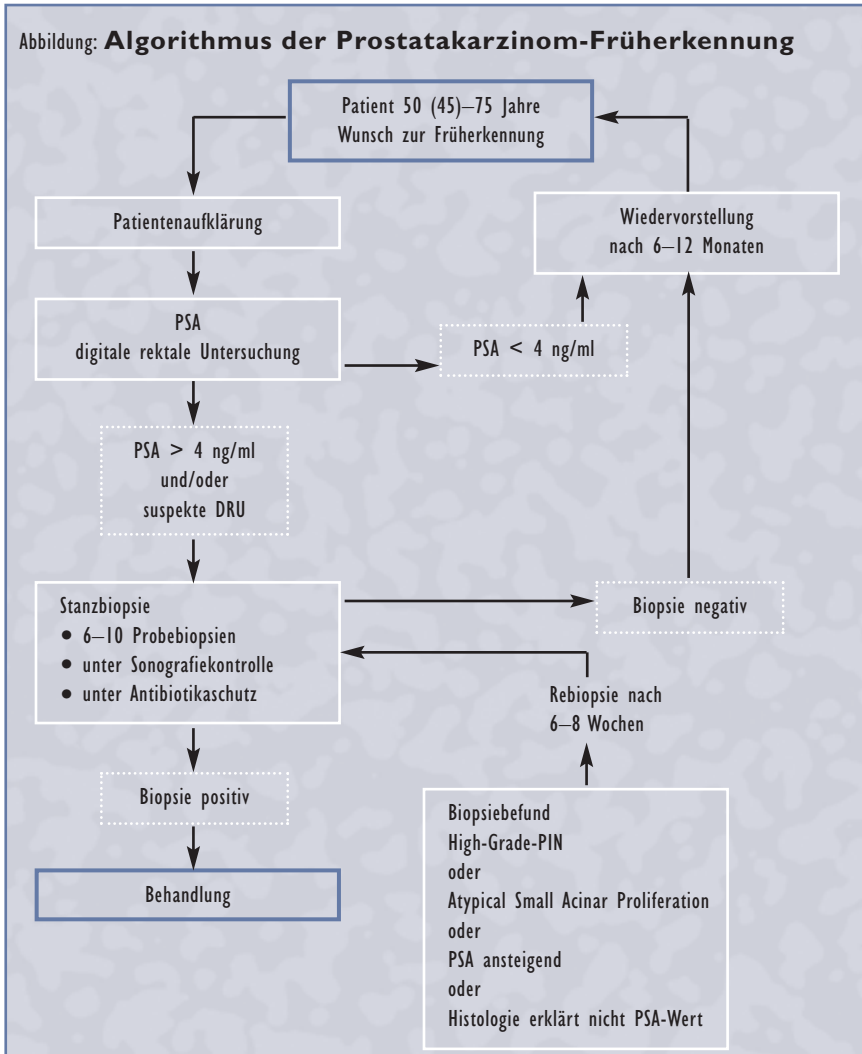
(9, 11) wird ein Schwellenwert von 4 ng/ml angegeben, während Labrie (18) und Schröder (19) einen Schwellenwert von 3 ng/ml prüfen. Wird der Schwellenwert von 4 auf 3 ng/ml reduziert, erhöht sich die Detektionrate auf 8 bis 23 Prozent; allerdings führt das auch zu einer Erhöhung der Biopsien von 30 bis 50 Prozent. Der Schwellenwert definiert sich im Rahmen einer Früherkennung anhand der Detektionsrate lokal begrenzter und somit kurabler Tumoren. Bei einem PSA zwischen 2,5 und 4 ng/ml findet sich bei Patienten zwischen 40 und 50 Jahren ein heilbares Tumorstadium in bis zu 89 Prozent, zwischen 51 und 60 Jahren bei 83 Prozent und zwischen 61 und 73 Jahren bei 78 Prozent.

Der Eingriff wird ambulant in einer Lokalanästhesie und unter einem antibiotischen Schutz (z.B. Gyrasehemmer) durch-



Digitale rektale Palpation  
Bild: Urologische Universitätsklinik Basel

Abbildung: Algorithmus der Prostatakarzinom-Früherkennung



geführt. Eine transrektale Prostatabiopsie ohne Antibiotikaprophylaxe führt zu einer deutlich erhöhten Bakteriämie und Bakteriurie (20). Die kurzzeitige Prophylaxe mit einem Gyrasehemmer oder Trimethoprim-sulfamethoxazol senkt die Infektrate von 26 auf 0,7 bis 4 Prozent (21), bei längerer Behandlung (> 3 Tage) beträgt sie < 0,3% (22). Die Anzahl der Biopsien ist abhängig vom im Ultraschall ermittel-

ten Volumen, erforderlich sind mindestens sechs Biopsien. Zu den schwerwiegenden Komplikationen nach Biopsie gehören septische Komplikationen (zirka 1%), rektale Blutungen (zirka 0,1%) und Harnverhaltungen (0,5%). Weniger schwerwiegende Komplikationen, wie das Auftreten von Fieber ohne septische Zeichen, finden sich mit einer Häufigkeit von etwa 3,5 Prozent. Zu den häufigen, je-

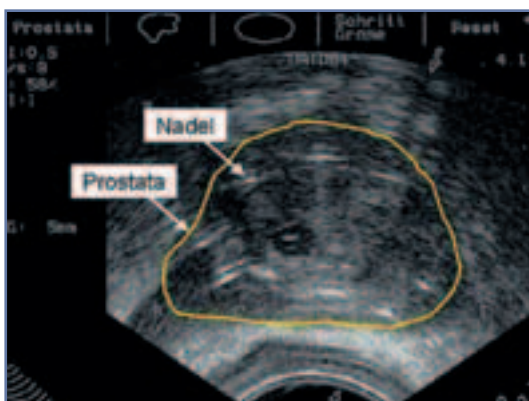
doch im Regelfall nicht behandlungsbedürftigen Komplikationen zählt die Makrohämaturie, die bei nahezu der Hälfte aller Patienten beobachtet wird. Das Gleiche gilt für die Hämatospermie in ähnlicher Größenordnung.

Rabbani und Mitarbeiter (23) haben 1998 eine Studie bei negativen Prostatabiopsien durchgeführt und konnten zeigen, dass bei 23 Prozent der Patienten ein signifikantes Prostatakarzinom durch eine Sextantenbiopsie übersehen wird. Daher ist eine Re-Biopsie bei negativer Biopsie und anhaltend erhöhtem PSA-Wert oder pathologischem Tastbefund erforderlich. Ebenso erfolgt eine Re-Biopsie bei nicht eindeutigen oder zweifelhaftem Befund einer «High-Grade» prostatichen intraepithelialen Neoplasie (HGPIN) oder einer Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP). Die High-Grade-PIN ist eine Vorläuferstufe des invasiven Prostatakarzinoms. Der Nachweis einer HGPIN in den Prostatabiopsien korreliert mit dem Nachweis eines invasiven Prostatakarzinoms im Prostatektomiepräparat (24). Re-Biopsien bei einer HGPIN in der primären Biopsie weisen in zirka 23 bis 100 Prozent Prostatakarzinome auf. In der von O’Dowd (25) publizierte Untersuchung an über 130 000 Prostatabiopsien zeigten sich in etwa 38,2 Prozent ein Pca, in zirka 3,7 Prozent ein High-Grade-PIN sowie in rund 2,5 Prozent suspekte Areale (ASAP). Re-Biopsien ergaben eine Entdeckungsrate von 22,6 Prozent bei einer HGPIN in der ersten Biopsie, von 40 Prozent bei einer ASAP und von 53,1 Prozent bei einer ASAP in Kombination mit einer HGPIN.

Der optimale Zeitpunkt einer Re-Biopsie ist nicht ermittelt, üblich sind jedoch Zeiträume von sechs bis acht Wochen. Bei zwei negativen Biopsieserien erfolgen sechs- bis zwölfmonatliche Kontrollen des PSA-Wertes unter Berücksichtigung der PSA-Velocity. Die Abbildung zeigt einen möglichen Algorithmus bei der Prostatakarzinom-Früherkennung.

### Gleason-Score

Gleason hat 1966 eine nach mikroskopischen Kriterien bewertete Bösartigkeitsskala zur Beurteilung von Zellen aufgestellt, die mit der Einteilung des Malignitätsgrades (Grading) des TNM-Systems G1 bis G3 korreliert. Neben den



Transrektaler Ultraschall. Der Prostataumriss ist gelb markiert. Die Stanzbiopsienadel ist am hellen Reflex zu erkennen

Bild: Urologische Universitätsklinik Basel

konventionellen Grading-Systemen (z.B. WHO, Helpap etc.) sollte in jedem Fall vom Pathologen der Gleason-Score angegeben werden. Dieser errechnet sich aus der Addition der zwei häufigsten Gleason-Grade. In Stanzbiopsien werden Gleason-Grad-1- praktisch nie und Gleason-Grad-2-Tumoren nur selten diagnostiziert. Der primäre Gleason-Grad 3 ist in Stanzbiopsien der mit Abstand häufigste Grad. Gleason-Grad 4 zählt bereits zu den schlecht differenzierten Tumoren. Die Bewertung ist für die Prognose wichtig. Ein niedriger Gleason-Score lässt eine bessere Prognose erwarten als ein hoher Score.

### Staging-Untersuchungen

Bei einem stanzbiopsisch nachgewiesenen Prostatakarzinom erfolgt bekanntermaßen nach Höhe des PSA-Wertes und des Gleason-Scores ein Staging. Zusammen mit dem klinischen (DRU) T-Stadium kann in Nomogrammen die Wahrscheinlichkeit eines nicht mehr organbegrenzten Tumors abgeschätzt werden (26).

Knochenmetastasen sind mit rund 90 Prozent bei primärer Metastasierung mit Abstand die häufigste Lokalisation, gefolgt von regionären Lymphknotenmetastasen mit etwa 7 Prozent. Selten finden sich Metastasen in Leber, Lunge oder ZNS.

Die Knochenszintigrafie ist derzeit die Methode der Wahl zur Detektion von Knochenmetastasen. Empfohlen wird die Knochenszintigrafie bei PSA-Werten > 20 ng/ml und/oder bei wenig differenzierten (G3) Prostatakarzinomen respektive bei symptomatischen Patienten (Knochenschmerzen).

Das Lymphknotenstaging ist nur sinnvoll bei Patienten, die für einen kurativen Therapieansatz in Frage kommen. Bei Patienten mit einem PSA-Wert < 10 ng/ml, einem klinischen Stadium < T2a und einem Gleason-Score ≤ 6 beträgt das Risiko einer lymphogenen Metastasierung weniger als 10 Prozent. In diesen Fällen kann auf ein Lymphknoten-Staging vor kurativer Therapie verzichtet werden.

Bis heute gibt es kein Verfahren, mit dem präoperativ sicher Lymphknotenmetastasen erkannt werden können. Ein neuer Ansatz, Lymphknotenmetastasen zu visualisieren, ist die Lymphoszintigrafie mit einer Sensitivität von etwa 96 Prozent (27). Sind die Sentinel-Lymphknoten

positiv, ist eine ausgedehnte Lymphadenektomie zu empfehlen. Leider weist dieses Verfahren jedoch auch Schwachpunkte auf, da bei alternativen Lymphabflusswegen (z.B. bei Lymphangiosis) metastatisch befallene Lymphknoten unentdeckt bleiben. ▲

Dr. med. Robin Ruzsat  
(Korrespondenzadresse)  
Dr. med. Roberto Casella  
Prof. Dr. med. Tullio Sulser  
Urologische Klinik  
Universitätsspital Basel  
4031 Basel  
E-Mail: ruzsatr@uhbs.ch

#### Quellen:

1. De Koning, H.J. et al.: Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int. J. Cancer* 2002; 97: 237–244.
2. Pound, C.R. et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591–1597.
3. Van den Ouden, D. et al.: Tumor control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br. J. of Urology* 1997; 79: 203–211.
4. Carter, H. et al.: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997; 277: 1456–1462.
5. Ito, K. et al.: Correlation of prostate-specific antigen before prostate cancer detection and clinicopathologic features: Evaluation of mass screening populations. *Urology* 2000; 55 (5): 705–709.
6. Smith, D., Catalona W.: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J. Urol.* 1994; 152: 1163–1176.
7. Hankey, B.F. et al.: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer. Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91 (12): 1017–1724.
8. Schröder, F.H., Bangma, C.H.: The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC): An update. *Eur. Urol.* 1999; 35 (5–6): 539–543.
9. Catalona, W.J. et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer; results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J. Urol.* 1994 May; 151 (5): 1283–1290.
10. Brawer, M.: Prostate Specific Antigen. Marcel Dekker, Inc. New York – Basel, 2001.
11. American Urological Association: Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000; 14 (2): 267.

12. Carter, H. et al.: Estimation of prostatic growth using serial PSA measurements in men with and without prostatic disease. *Cancer Res* 1992; 52: 3323–3328.
13. Benson, M.C. et al.: An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J. Urol.* 1993; 11: 206–213.
14. Catalona, W.J. et al.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277 (18): 1452–1455.
15. Gustafsson, O. et al.: Prostate specific antigen (PSA), PSA density and age-adjusted PSA reference values in screening for prostate cancer. A study of a randomly selected population of 2400 men. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1998; 32: 373–377.
16. Ito K. et al.: Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less. *Cancer.* 2001; 15: 91 (4): 744–751.
17. Candas, B. et al.: Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000; 45 (1): 19–35.
18. Labrie, F. et al.: Decrease of prostate cancer death by screening: First data from the Quebec prospective and randomized study. *Proc. ASCO* 1998; 17: 2a.
19. Schröder, F.H. et al.: Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU* 2001; 88: 811–817.
20. Aron, M. et al.: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate; a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000; 85 (6): 682–685.
21. Isen, K. et al.: Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate; a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int. Urol. Nephrol.* 1999; 31 (4): 491–495.
22. Sieber, P.R. et al.: Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J. Urol.* 1997; 157 (6): 2199–2200.
23. Rabbani, F. et al.: Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J. Urol.* 1998; Apr. 159 (4): 1247–1250.
24. Prange, W. et al.: Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens. *Urology* 2001; 57 (3): 486–490.
25. O'dowd, G.J. et al.: Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000; Apr. 55 (4): 553–559.
26. Partin, A.W. et al.: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. *Urology* 2001; 58 (6): 843–848.
27. Wawroschek, F. et al.: Radio isotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J. Urol.* 2001; 166: 1715.