

Diagnostische Verfahren in der Abklärung des Prostatakarzinoms

Anamnese, Klinik, biologische Marker und Bildgebung

Die Diskrepanz zwischen der hohen Prävalenz und der sehr langsamen Entwicklung klinisch relevanter Tumore hat dazu geführt, dass Massnahmen beim Screening sowie in Diagnostik und Therapie von Prostatakrebs heute kritisch betrachtet werden. Im Folgenden werden die verschiedenen modernen Verfahren beleuchtet, die dem Patienten frühzeitig ermöglichen, evidenzbasiert von einer adäquaten Therapie zu profitieren.

STEFAN PREUSSER, MARK MEIER, HANS-PETER SCHMID



Stefan
Preusser



Mark
Meier



Hans-Peter
Schmid

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Aufgrund seiner hohen Prävalenz und des langsamen Wachstums nimmt es eine einzigartige Rolle unter den malignen Tumoren des Mannes ein. Zu beachten:

- ▲ Bei 40% aller 65-jährigen Männer finden sich histologisch Krebsdrüsen in der Prostata.
- ▲ Bei etwa 12% aller Männer wird klinisch die Diagnose eines Prostatakarzinoms im Lauf des Lebens gestellt.
- ▲ 3% aller Männer sterben an einem Prostatakarzinom.

Diese grosse Diskrepanz hat vor allem in den letzten Jahren zu einer zunehmend kritischen Betrachtung der Vorgehensweise beim Screening sowie in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms geführt. Als Zielsetzung gilt die frühzeitige Erkennung der klinisch relevanten Tumore, bei welchen der Patient von einer Therapie profitieren kann. Ein opportunistisches Screening unter der Voraussetzung der Therapiebereitschaft des Patienten wird von den meisten urologischen Leitlinien für die Altersspanne 50 bis 70 Jahre empfohlen. Bei familiärer Vorbelastung empfiehlt sich dieses bereits ab dem 45. Lebensjahr. Bei Männern über 75 Jahren ist eine PSA-Bestimmung nicht mehr sinnvoll.

Die diagnostischen Säulen

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms stützt sich neben der *Anamnese (familiäre Vorbelastung)* und dem *klinischen Befund (rektale Palpation)* vor allem auf *biologische Marker* sowie *bildgebende Verfah-*

ren. Unter den biologischen Markern nimmt das prostataspezifische Antigen (PSA) eine entscheidende Rolle ein, da es sowohl bei der Früherkennung als auch als Verlaufsparemeter bei bekannter Krebsdiagnose eingesetzt werden kann. Unter den bildgebenden Verfahren hat die Magnetresonanztomografie (MRT) neben der Computertomografie (CT) sowie dem transrektalen Ultraschall (TRUS) der Prostata in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zur Diagnosesicherung stellt die TRUS-gesteuerte *Biopsieentnahme* der Prostata das Standardverfahren dar und ermöglicht zusätzlich unter Zuhilfenahme des Gradings (Gleason-Score), die klinische Relevanz individuell einzuschätzen.

Anamnese und Klinik

Neben der allgemeinen klinischen Untersuchung und der PSA-Bestimmung sind in der Prostatakarzinomdiagnostik vor allem die Familienanamnese sowie die digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata von Bedeutung. Bei positiver Familienanamnese erhöht sich das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, weshalb die individuelle Krebsvorsorge (jährliche Serum-PSA-Kontrolle und DRU) bei diesen Patienten bereits ab dem 45. Lebensjahr empfohlen wird (1). Die DRU hat aufgrund der eingeschränkten Untersuchbarkeit des gesamten Organs zwar eine niedrige Sensitivität, aber dafür eine hohe Spezifität. Bei eindeutig tastbarer Verhärtung in der DRU muss mit einiger Wahrscheinlichkeit von einem Prostatakarzinom ausge-

gangen werden. Die folgende Biopsieentnahme sollte unabhängig vom Serum-PSA-Wert erfolgen.

Biologische Marker

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

1987 wurde der bis dahin gebräuchliche Serummarker «saure Prostata-Phosphatase» (PAP) aufgrund ungenügender Sensitivität durch das Serum-PSA abgelöst. Das PSA ist ein Glykoprotein, welches ausschliesslich durch die Prostata produziert wird (2). Seine biologische Funktion besteht in der Liquiditätserhöhung der Samenflüssigkeit.

Verschiedene Erkrankungen beziehungsweise äussere Einflüsse können zu einer Erhöhung des Serum-PSA führen (Tabelle 1). Gerade im Rahmen entzündlicher Prozesse kann eine solche Erhöhung auch über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Zudem können Medikamente das Serum-PSA senken, hierzu gehören vor allem 5-alpha-Reduktasehemmer (Dutasterid, Finasterid), antiandrogene Medikamente (Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid) und LHRH-Agonisten. Aufgrund von mehr als 80 verschiedener Bestimmungsmethoden in Europa und den damit verbundenen unterschiedlichen Referenzbereichen sowie einer biologischen Variabilität von bis zu 30% existiert kein eigentlicher Normwert für das Serum-PSA. Es zeigt sich jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Karzinomwahrscheinlichkeit und dem Serum-PSA unabhängig vom Tastbefund in der DRU. Liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms im Serum-PSA-Bereich von 2,5 bis 4,0 ng/ml noch zwischen 10 und 20%, liegt diese im Bereich 4,1 bis 10 ng/ml bereits bei 25%. Bei Werten über 10 ng/ml liegt diese Wahrscheinlichkeit bei über 50% (Tabelle 2).

Konzepte zur Erhöhung der PSA-Spezifität

Da im PSA-Bereich 2,5 bis 10 ng/ml die Spezifität zur Unterscheidung zwischen einer benignen Prostatohyperplasie (BPH) und einem Prostatakarzinom unzureichend ist, wurden mehrere Konzepte entwickelt, um diese Spezifität zu verbessern. Das älteste hierunter ist die PSA-Dichte (PSAD), welche darauf beruht,

Tabelle 1:

Mögliche Ursachen einer PSA-Erhöhung

- ▲ Prostatakarzinom
- ▲ benigne Prostatohyperplasie
- ▲ akute und chronische Prostatitis
- ▲ Prostatainfarkt
- ▲ akuter Harnverhalt
- ▲ Manipulationen (Prostatamassage, Prostatabiopsie, Einlage eines transurethralen Katheters)

Tabelle 2:

PSA-Wert und Wahrscheinlichkeit eines malignen Prostatatumors bei normalem Tastbefund

Prostata-spezifisches Antigen (ng/ml)	Wahrscheinlichkeit für Krebs (%)
< 2,5	unbekannt
2,5-4,0	10-20
4,1-10	25
> 10	50-60

dass die PSA-Sezernierung pro Volumen Gewebe beim Prostatakarzinom rund zwölfmal höher liegt als bei der BPH. In der Praxis hat sich die PSAD jedoch aufgrund intra- und interindividueller Schwankungen in der Volumenbestimmung nicht durchgesetzt. Während bereits die sonografisch unterstützte Volumenbestimmung erheblichen Schwankungen auch in Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik (TRUS, transabdominal) unterliegt, kann bei grossen Drüsen mit hohem Anteil an benignen Hyperplasie ein «Verdünnungseffekt» eintreten, welcher zu einer falschtiefen PSAD führen kann.

Das gebräuchlichste Konzept ist heute die Messung des Verhältnisses des freien zum totalen (f/t) PSA im Serum: Während ein Teil des PSA im Serum als freies Molekül auftritt, ist ein anderer Teil mit dem Proteasehemmer Alpha-1-Antichymotrypsin komplexiert. Bei Patienten mit Prostatakarzinom ist das f/t-Verhältnis tiefer als bei Patienten mit BPH. Da sich das f/t-Verhältnis jedoch aufgrund des «Verdünnungseffekts» bei konkomittierend vorliegender BPH verfälschen kann, wird der Einsatz nur bei Prostatae bis 40 ml Volumen zur Evaluation einer Rebiopsie nach initial negativer Biopsie im PSA-Bereich von 2,5 bis 10 ng/ml bei negativer DRU empfohlen.

Die beiden dynamischen Konzepte der PSA-Geschwindigkeit (PSAV) und der PSA-Verdopplungszeit (PSADT) haben

sich in den letzten Jahren zunehmend in der Praxis etabliert. Beide Konzepte beruhen darauf, dass die BPH zwölfmal weniger PSA ins Serum sezerniert und ein langsames Wachstum als das Prostatakarzinom aufweist. Während das organbegrenzte Karzinom sein Volumen alle 3 bis 4 Jahre verdoppelt, verdoppelt die BPH dieses nur rund alle 10 Jahre. Beide Konzepte stellen somit bei Männern, welche einen unauffälligen Tastbefund in der DRU respektive einen PSA-Wert im Normbereich aufweisen, einen nützlichen Verlaufsparemeter dar.

Neue Marker

Regelmässig erscheinen in Print- und Onlinemedien Meldungen zur Entdeckung neuer Tumormarker in der Prostatakarzinomdiagnostik. Auch wenn die Herstellerangaben in der Regel sehr Erfolg versprechend sind, bedürfen diese neuen Marker jeweils der wissenschaftlichen Validierung, bevor ein Einsatz im klinischen Alltag in Betracht gezogen werden kann. In den letzten Jahren haben vor allem Analyseverfahren mithilfe des Urins regelmässig zu Schlagzeilen geführt: Verschiedene Stoffe (Polypeptide, mRNA, Aminosäurederivate) wurden als Urinmarker zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms isoliert. Ein aktuelles Beispiel ist das Aminosäurederivat Sarkosin, welches nach anfänglich euphorisch klingenden An-

kündungen heute in der Fachliteratur eher kritisch diskutiert wird.

Bisher konnte kein Analyseverfahren die Serumbestimmung des PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ersetzen; ein gewisses Potenzial zur Ergänzung des PSA-Werts ist jedoch denkbar.

Bildgebung

Ultraschall

Seit der Einführung der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) im Jahr 1960 hat der technische Fortschritt die Bildqualität stark verbessert. Dennoch bleibt die TRUS eine Untersuchung mit sehr variabler Sensitivität und Spezifität von 50 bis 92% respektive 46 bis 91%. Der positive prädiktive Wert liegt lediglich bei 15%. Im Vergleich hierzu hat die DRU einen positiven prädiktiven Wert von 28%. Dies liegt vor allem an der unterschiedlichen Echogenität der Tumore, der häufig multifokalen Lokalisation sowie den begleitenden infektabedingten Veränderungen. Zusätzlich spielt die Erfahrung des Untersuchers eine entscheidende Rolle.

Neue dreidimensionale Ultraschallgeräte und der Farbdoppler scheinen die Sensitivität und Spezifität etwas zu erhöhen. Dennoch bleibt der Ultraschall in erster Linie eine kostengünstige Modalität, welche ihren Einsatz vor allem bei der transrektalen Prostatabiopsie und der internen Strahlentherapie (Brachytherapie) findet.

Computertomografie

Die Computertomografie (CT) spielt in der Diagnostik des Prostatakarzinoms lediglich eine untergeordnete Rolle. Bei nachgewiesenem Prostatakarzinom dient die CT vor allem als Staginguntersuchung zur Beurteilung der Lymphknotensituation, der Ausdehnung der Prostata sowie zum Ausschluss von Knochenmetastasen bei stark erhöhtem PSA. Allerdings zeigen die Ganzkörperskelettszintigrafie sowie die Magnetresonanztomografie (MRT) bezüglich des Ausschlusses einer Knochenmetastasierung respektive der lokalen Ausdehnung eine deutliche Überlegenheit. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT), welche den erhöhten Zellmetabolismus von Tumorzellen mittels eines Radiopharmakons darstellt, findet in der Diagnostik des

Prostatakarzinoms keine Anwendung. Sie wird jedoch zunehmend bei der Suche nach lokoregionären Lymphknoten beziehungsweise Metastasen beim biochemischen Rezidiv angewandt.

MRT

Die MRT der Prostata stellt bis anhin das beste bildgebende Verfahren in der Prostatakarzinomdiagnostik dar und besitzt eine Treffsicherheit von bis zu 80% bei hohem negativem prädiktivem Wert. Zurzeit besteht die Magnetresonanzbildgebung des Prostatakarzinoms aus einem Multiparameter-MRT mit 1,5 oder 3 Tesla in Verbindung mit T1- und T2-gewichteten Bildsequenzen. Diese können mit diffusionsgewichteten Aufnahmen (DWI) sowie dynamischen Kontrastmittelaufnahmen (DCE) kombiniert werden. Damit wird eine bessere Differenzierung von inflammatorisch verändertem Gewebe, residuellen Blutprodukten und manipulativ verändertem Gewebe erreicht. Eine Indikation für eine MRT der Prostata besteht derzeit aber nur bei fortbestehendem Karzinomverdacht nach einer oder mehreren TRUS-gesteuerten Stanzbiopsien ohne Tumornachweis, da sie unter Umständen eine gezieltere Biopsie ermöglichen kann. Zusätzlich kann bei negativem MRT- und mehrfach negativem Biopsieresultat leitlinienkonform auf eine weitere Biopsientnahme verzichtet werden. Eine weitere Indikation ist der Ausschluss eines Lokalrezidivs bei Wiederanstieg des PSA-Werts nach radikaler Prostatektomie sowie als Staginguntersuchung analog der CT.

Zusammenfassung

Neben Anamnese und klinischem Befund (rektale Palpation) stellt der Serummarker PSA nach wie vor das Standarddiagnostikum zur Differenzierung von Prostataerkrankungen sowie zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms dar. Die beiden dynamischen Konzepte PSA-Geschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit können die Aussagekraft zusätzlich erhöhen. Neuere Marker aus Urin oder Serum konnten sich bisher nicht durchsetzen. Die TRUS-gesteuerte Biopsientnahme aus der Prostata durch den Urologen stellt das Standardverfahren zur Diagnosesicherung dar. Die Bildge-

bung hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Prostatakarzinomdiagnostik zugenommen. Vor allem die MRT kann bei hohem negativ prädiktivem Wert sowie hoher Trefferquote die Diagnostik ergänzen. ▲

*Dr. med. Stefan Preusser**
Oberarzt
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: stefan.preusser@kssg.ch

*Dr. med. Mark Meier**
Assistenzarzt

*Prof. Dr. Hans-Peter Schmid**
Chefarzt Klinik für Urologie

*Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Quellen:

1. Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., Schmid H.-P., Zattoni F.: EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 68–80.
2. De Angelis G., Riitenhouse H.G., Mikolajczyk S.I., Blair Shamel L., Semjonow A.: Twenty years of PSA: from prostate antigen to tumor marker. *Rev Urol* 2007; 9: 113–23.