

## Klinische Diagnose

*Lothar Weißbach*

Die Heilungschancen von Prostatakrebs sind ausgezeichnet, solange dieser noch auf die Prostata begrenzt und gut differenziert ist. Im Gegensatz dazu sind die Aussichten, fortgeschrittene Tumoren heilen zu können, trotz signifikanter Entwicklungen in der Therapie auch heute noch gering. Alle Bemühungen, die Anzahl der Todesfälle (Mortalität) und die Nebenwirkungen der Behandlung zu reduzieren, ruhen daher auf zwei Säulen: Der möglichst frühen Diagnose von Tumoren, die behandelt werden müssen, sowie der dem jeweiligen Krankheitsstadium angemessenen Therapie.

### **Welche Beschwerden verursacht der Prostatakrebs?**

#### **Im Frühstadium**

Es gibt keine eindeutigen frühen Krankheitszeichen, bei denen der Arzt sagt: „Aha! Das kann nur Prostatakrebs sein“, denn dieser Krebs ist über viele Jahre seiner Entwicklung ein „stiller Begleiter“ und von dem Betroffenen nicht wahrnehmbar. Da das Tumorwachstum in der äußeren (peripheren) Zone der Prostata beginnt – also weit entfernt von der Harnröhre, der Alarmzone für verschiedene Harnwegserkrankungen – hat der Betroffene lange Zeit keine Beschwerden. Erst die seltene Ausbreitung dorthin oder in angrenzende Organe und schließlich – im fortgeschrittenen Stadium – die Streuung in Schmerzregionen (insbesondere in die Knochen) lösen Krankheitszeichen aus. Doch selbst Symptome, wie sie im späteren Verlauf der Erkrankung auftreten, sind kein 100%iges Indiz für Prostatakrebs: Sie können auch Folgeerscheinungen anderer Erkrankungen sein.

## Im fortgeschrittenen Stadium

Alle durch eine fortgeschrittene Krebserkrankung der Prostata verursachten Beschwerden können auch auf andere Ursachen zurückgeführt werden. Die häufigsten Symptome sind:

- ▶ Erschwertes, dringliches oder häufiges Urinieren sowie ein unterbrochener oder schwacher Harnstrahl mit verzögertem Startbeginn und Nachträufeln. Diese Beschwerden, die ab dem 60. Lebensjahr häufig sind, können Folgen eines fortgeschrittenen Krebses, aber auch durch eine gutartige Vergrößerung (BPH) oder Entzündung der Prostata verursacht sein.
- ▶ Blut im Urin oder im Ejakulat. Dies tritt auf, wenn der Krebs in umgebende Blutgefäße eingedrungen ist, kann aber auch von einer Infektion oder einer BPH herrühren.
- ▶ Schmerzen im Rücken, im Becken, in den Hüften oder in den Oberschenkeln. Die Ursache hierfür können Metastasen in den Knochen sein. Es kann sich aber auch um altersbedingte Verschleißerscheinungen der Gelenke und gelenknahen Regionen handeln.

## Früherkennung

Die Früherkennung (ausführlich behandelt im Kapitel „Keine einfache Entscheidung: Früherkennung von Prostatakrebs“) hat das Ziel, einen Tumor so früh zu erkennen, dass er noch geheilt werden kann. Sinnvoll ist sie jedoch nur dann, wenn dadurch ein Gewinn an Lebensjahren oder Lebensqualität erreicht wird.

Das einfache Motto „Früh erkannt – Gefahr gebannt“ trifft nicht immer zu, weil es aggressiv wachsende Krebstypen gibt, die bereits gestreut haben, bevor sie entdeckt werden. Diese hochaggressiven Formen des Prostatakrebses sind – und das ist die gute Botschaft – selten. Früherkennung erfüllt ihren Zweck also nur für solche Prostatakarzinome, die lediglich das Potenzial der Streuung haben, jedoch noch nicht gestreut haben. Das dürfte auf ein Drittel der Tumoren zutreffen.

## Diagnostische Verfahren

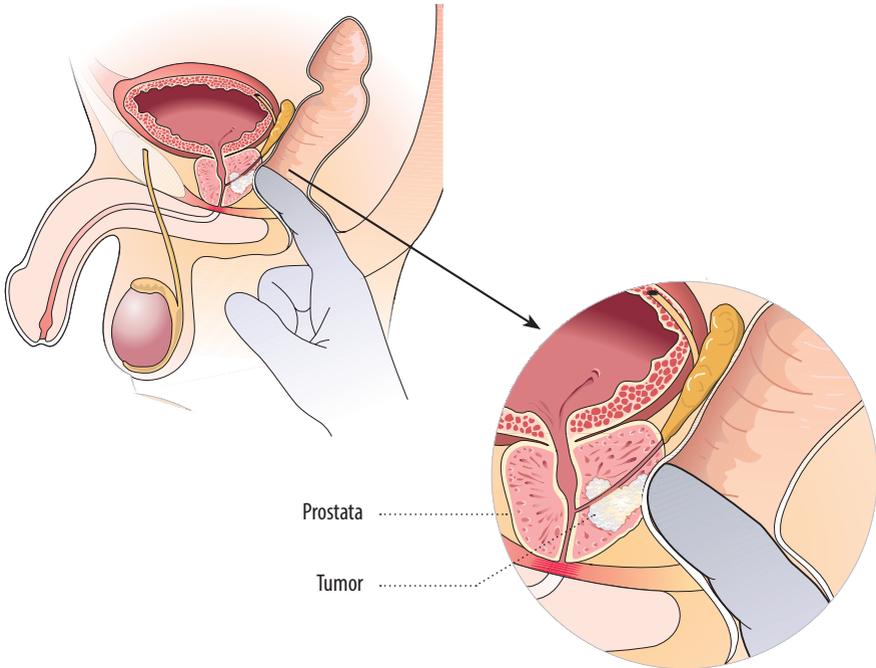
### Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Besteht der Verdacht auf Prostatakrebs, so soll die Vorsteherdrüse vom Darm aus mit dem Zeigefinger getastet werden (digitale rektale Untersuchung = DRU). Diese Untersuchung kann von jedem Urologen, auch von Allgemeinärzten, Internisten und anderen vorgenommen werden. Sie ist mit einer geringen Belästigung für den Patienten verbunden. Er steht dabei am Untersuchungstisch und beugt sich nach vorn („Bück-Dich-Untersuchung“), kniet oder befindet sich in Seitenlage. Der Arzt führt den behandschuhten Finger in den After ein und tastet die unmittelbar der Vorderwand des Darms anliegende Prostata ab (Abbildung 11). Der Vorgang ist unangenehm, aber nicht schmerzhaft. Der tastende Finger informiert über:

- ▶ die Größe
- ▶ die Abgrenzbarkeit
- ▶ den Zustand der Furche zwischen beiden Lappen (vorhanden oder nicht vorhanden)
- ▶ die Oberfläche (glatt, ein Knoten oder höckerig)
- ▶ die Konsistenz (normal, weich oder verhärtet)
- ▶ die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut
- ▶ einen Druckschmerz
- ▶ einen eventuell vom Darm ausgehenden Tumor

Da kleine Tumoren nicht zu tasten sind, dient diese Untersuchung nicht der Früherkennung. Trotzdem wurde sie 1971 ohne Nutzen nachweis als Kassenleistung eingeführt, weil sie einfach durchzuführen ist. Höchstens jeder dritte Tumor kann damit erkannt werden. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht jede ertastete Veränderung ein Tumor ist. Etwa ein Viertel der auffälligen Tastbefunde erweist sich nach weiterer Abklärung bzw. unter Beobachtung als harmlos.

Ob ein Prostatakrebs zu ertasten ist, hängt von seiner Lage und vor allem von seiner Größe ab. Das Wachstum wird durch die Geschwindigkeit bestimmt, mit der sich die einzelnen Zellen durch Teilung verdoppeln. Am Anfang, wenn erst wenige Zellen vorhanden sind, geht es



**Abbildung 11.** Die digitale rektale Untersuchung (DRU).

nur langsam voran; mit zunehmender Zellzahl nimmt die Größe (das Volumen) rascher zu. Ein tastbarer Tumor ist etwa  $1 \text{ cm}^3$  groß und hat über eine Milliarde Zellen, die sich im Laufe von etwa 30 Zellteilungen gebildet haben. Bei einem langsam wachsenden Tumor wie dem Prostatakrebs dauert es Jahre, bis aus einer Tumorzelle ein Zellhaufen dieser Größe entstanden ist. Deshalb kann die alleinige digitale rektale Untersuchung oft den Tumor nicht früh genug erkennen.

### **PSA-Test – die bessere Methode**

Wie kein anderer biochemischer Marker hat PSA die Diagnose und die Verlaufskontrolle der Prostatakrebskrankung revolutioniert. Seit Ende der 1980er-Jahre wird er auch zur Früherkennung eingesetzt. Gegenwärtig werden schätzungsweise 90 % aller Prostatakrebskrankungen durch den PSA-Test entdeckt.

Das prostataspezifische Antigen (ein Enzym) wird nur in der Prostata gebildet und ist als physiologisches Sekretionsprodukt der prostatatischen Ausführungsgänge dem Ejakulat beigemischt. Genau genommen ist PSA also ein Organmarker (kein Tumormarker!), der auch bei gutartigen Erkrankungen oder anderen funktionellen Störungen der Vorsteherdrüse ansteigen kann. Im Krebsgewebe (auch in Metastasen) ist es jedoch zehnfach höher konzentriert als im gutartigen Gewebe. Dringt der Tumor in das Prostatagewebe ein, wird PSA nicht nur mit der Samenflüssigkeit ausgeschieden, sondern gelangt auch in den Blutstrom. So ist zu erklären, dass PSA im Blut auf das Vorhandensein und das Wachstum eines Krebses hinweisen kann. PSA ist also in vielen Fällen der Träger der Krebsbotschaft.

Für den Test entnimmt der Arzt aus der Armvene eine kleine Menge Blut zur weiteren Untersuchung im Labor. Die Höhe der PSA-Konzentration wird in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) Blut angegeben.

Ein erhöhter PSA-Wert deutet auf eine Veränderung der Vorsteherdrüse hin. Eine mögliche, aber nicht die häufigste Ursache hierfür ist eine Krebserkrankung. Um eine Aussage darüber zu machen, ob ein Tumor vorliegt oder nicht, reicht die einmalige Messung nicht aus. Viel wichtiger ist der zeitliche Verlauf, der am besten in einem sogenannten PSA-Kalender dokumentiert wird. Ein sprunghafter Anstieg spricht eher für eine Entzündung, der allmähliche Anstieg kann dagegen auf einen Krebs hindeuten. Ein erstmals gemessener Wert von weniger als 2 ng/ml ist unbedenklich, sodass er erst nach 2 Jahren erneut zu kontrollieren ist. Hat ein Mann im Alter von 60 Jahren oder darüber einen Wert von höchstens 1 ng/ml, wird er im Verlauf seines Lebens keinen bedrohlichen Prostatakrebs entwickeln. Werte zwischen 2 und 4 ng/ml sind nach der ärztlichen Leitlinie kontrollbedürftig.

Je nach Höhe des PSA-Wertes bei der ersten Messung und unter Berücksichtigung der normalen, d. h. altersbedingten PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (mehr dazu siehe weiter unten) kann Männern ab dem 45. Lebensjahr empfohlen werden, den Test in folgenden zeitlichen Abständen zu wiederholen:

- ▶ PSA < 1 ng/ml: Untersuchung alle vier Jahre
- ▶ PSA 1–2 ng/ml: Untersuchung alle zwei Jahre
- ▶ PSA > 2 ng/ml: Untersuchung jährlich

Für Männer mit einem individuell erhöhten Risiko einer Prostatakreberkrankung – in erster Linie bei einer familiären, d. h. genetischen Disposition (siehe Kapitel „Wie hoch ist das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken?“) – ist es empfehlenswert, die erste PSA-Bestimmung bereits mit 40 Jahren durchführen zu lassen.

Männern über 70 Jahren mit einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.

Ein auffälliger Befund sollte mit der Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) abgeklärt werden (mehr dazu siehe unten), wenn

- ▶ im ersten Test der gemessene Wert bei 4–10 ng/ml lag und durch eine zweite Messung bestätigt wurde,
- ▶ der Tastbefund auf einen Tumor hindeutet,
- ▶ der PSA-Wert rasch ansteigt.

Nur bei einem von vier Männern mit einem PSA-Wert von 4–10 ng/ml wird tatsächlich Krebs in der Gewebeprobe nachgewiesen. Bei Werten über 10 ng/ml wird bei jedem zweiten Mann ein Tumor gefunden (Tabelle 5).

Tabelle 5. Häufigkeit einer Prostatakrebsdiagnose in Abhängigkeit vom PSA-Wert.

PSA-Wert (ng/ml)	Häufigkeit Prostatakrebs (%)
2–4	10 %
4–10	25 %
über 10	50–60 %

Der positive Vorhersagewert des PSA-Tests, d. h. die Wahrscheinlichkeit in Prozent, dass ein Tumor vorliegt, steigt mit der Höhe des gemessenen Wertes.

Wenn auch der PSA-Verlauf viel wichtiger als ein einzelner Wert ist, so ist der Schwellenwert von 4,0 ng/ml hinsichtlich der weiteren Abklä-

rung wichtig. Eine Absenkung auf 3 ng/ml würde zu sehr vielen Biopsien führen, ohne dass sich die Zahl der heilbaren Tumoren erhöhte.

**PSA-Anstiegsgeschwindigkeit:** Die Geschwindigkeit, mit der der PSA-Wert von Jahr zu Jahr ansteigt, kann auf eine Tumorentwicklung hinweisen. Sind nämlich Krebszellen vorhanden, verdoppeln sich diese schneller als die Zellen einer gutartig vergrößerten Prostata, und so steigen die PSA-Werte entsprechend an. Aus regelmäßigen Blutuntersuchungen wissen wir, dass sich der jährliche (altersbedingte) Anstieg zwischen 0,35 und 0,75 ng/ml pro Jahr bewegen darf. Eine hohe PSA-Anstiegsgeschwindigkeit kann daher als Hinweis auf einen rasch wachsenden, d. h. aggressiven Tumor dienen.

**PSA-Quotient:** PSA wird im Blut rasch an Eiweißmoleküle gebunden, sodass man freies, d. h. noch nicht gebundenes, und gebundenes PSA getrennt nachweisen kann. Bei Prostatakrebs ist der Anteil an gebundenem PSA größer als z. B. bei der gutartigen Vergrößerung der Prostata. Das Verhältnis, genauer gesagt der Quotient, von freiem PSA (fPSA) zu Gesamt-PSA (tPSA) beträgt normalerweise 0,20. Liegt der Wert deutlich darunter, kann er auf Prostatakrebs hinweisen. Im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung wird das freie PSA jedoch nicht gemessen.

Aus der Höhe und der Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes sowie dem Differenzierungsgrad und der Ausdehnung des Primärtumors können wir in den meisten Fällen ableiten, ob der Tumor klinisch relevant wird oder unauffällig bleibt. Von ärztlicher Seite muss mit diesen Kriterien richtig umgegangen, d. h. dem Betroffenen die richtigen Informationen gegeben werden. Die Leitlinie empfiehlt ein individuelles Vorgehen – d. h. bezogen auf die Situation des einzelnen Patienten.

### **Urinmarker PCA3**

In den letzten Jahren wurde der Urinmarker PCA3 als neuer Hoffnungsträger gesehen. Für diesen molekulargenetischen Test wird Urin nach rektaler dreifacher Abtastung jedes Seitenlappens gewonnen, sogenannter Exprimat-Urin. Ein Wert („Score“) von  $> 35$  gilt als positiv.