



Was jeder Arzt, der Männer behandelt, wissen sollte

Von Dr. Stephen B. Strum, Onkologe, spezialisiert auf Prostatakrebs und Donna Pogliano, Prostatakrebs-Patientenvertreterin

Die Diagnose von Prostatakrebs in der klinischen Praxis

Ab einem Alter von 40 Jahren sollte jeder Mann einen jährlichen PSA-Test und eine Tastuntersuchung der Prostata machen lassen. Risikopersonen sollten mit 35 Jahren beginnen: Männer, bei denen Prostatakrebs bereits beim Vater oder bei Brüdern auftrat^{1,3}, oder Brustkrebs bei der Mutter, bei Schwestern oder Tanten^{1,4-6}, und Männer afrikanischer Herkunft [Anm. d. Übers.: Letzteres bezieht sich auf die Verhältnisse in USA, wo die männliche schwarze Bevölkerung die höchste PK-Inzidenz aufweist]. **Ein PSA-Wert von 2,0 oder höher (egal bei welchem Alter) sollte abgeklärt werden, um Prostatakrebs auszuschließen.**

Falls das PSA über 2,0 ist, sollte als erster Schritt der prozentuale Anteil des freien PSA bestimmt werden.

- Ein freies PSA über 25 % bedeutet ein niedriges Risiko von Prostatakrebs,
- ein freies PSA unter 15 % bedeutet ein höheres Risiko von Prostatakrebs.

Ein erhöhtes PSA bei einem niedrigen prozentualen Anteil des freien PSA kann durch Prostatitis (Prostata-Entzündung) bedingt sein, was ein gutartiger und kein bösartiger Zustand ist.

Falls Symptome einer Prostatitis festgestellt werden und/oder exprimierte Prostata-Sekrete auf eine Prostatitis hindeuten, sollte vier bis sechs Wochen lang Cipro oder ein ähnliches Antibiotikum verschrieben werden, bevor eine Biopsie angedacht wird. Am Ende der Cipro-Therapie sollte der PSA-Test wiederholt werden. Falls der PSA-Wert deutlich gesenkt wurde, liegen Anteile einer Prostatitis vor. Der PSA-Wert nach einer Behandlung mit einem Antibiotikum spiegelt die Situation eines Patienten in einer Situation besser wider, bei der im Anschluss eine Krebsdiagnose gestellt wird.

Eine BPH (benigne Prostata-Hyperplasie), die gutartige Vergrößerung der Prostata, bewirkt keine Erhöhung des freien PSA, kann aber das PSA erhöhen. Deshalb kann im Fall von erhöhtem PSA und einem hohen Anteil von freiem PSA (größer 25 %) eine Abschätzung des Drüsenvolumens

durch Tastbefund oder rektalen Ultraschall Befunde erbringen, die mit dem Vorliegen einer gutartigen Prostatavergrößerung übereinstimmen. Es gibt die generelle Faustformel, dass das akkurat ermittelte Prostatavolumen (am besten durch Transrektal-Ultraschall ermittelt), multipliziert mit dem Faktor 0,066, den Anteil des gutartig produzierten PSA ergibt. So darf eine Prostata von z. B. 60 Gramm oder 60 cm^3 einen PSA-Wert von 3,96 ng erzeugen, wenn man vom Vorliegen von einer BPH ausgeht.

Die PSA-Geschwindigkeit (PSAV) und die PSA-Verdoppelungszeit (PSADT) sind wichtige Marker, um das Vorliegen von Prostatakrebs anzuzeigen. Messungen in mindestens dreimonatlichen Abständen, vorgenommen in ein- und demselben Labor mit gleichbleibendem Messverfahren, sind erforderlich, um die PSA-Verdoppelungszeit und die PSA-Geschwindigkeit bestimmen zu können. Die Gültigkeit solcher Bestimmungen wird bei mindestens drei Bestimmungen über einen Zeitraum von 18 Monaten deutlich besser. Allerdings sollte ein progressives und fortgesetztes Ansteigen des PSA Bedenken erzeugen, dass Prostatakrebs vorliegt und dass eine erhöhte Wachsamkeit angezeigt ist.

- Eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von mehr als $0,75 \text{ ng/ml/Jahr}$ ist mit einem höheren Prostatakrebsrisiko verbunden ⁸,
- eine PSA-Verdoppelungszeit unter 12 Jahren ist mit einem höheren Prostatakrebsrisiko verbunden.

Auf- und abgehende PSA-Werte weisen mehr auf einen gutartigen als auf einen bösartigen Prozess hin. Ein über die Zeit ständig ansteigender PSA-Wert, insbesondere bei drei aufeinanderfolgenden Messungen jeweils im Abstand von drei Monaten, ist unabhängig vom PSA-Spiegel prostatakrebsverdächtig. Jedes PSA, das über den gutartig erzeugten Anteil hinausgeht, sollte solange als durch einen bösartigen Prozess verursacht angesehen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist.

Seit kurzem steht ein neues Screening-Diagnoseverfahren zur Verfügung. Die Bostwick Laboratories bieten den uPM3-Test an, den ersten genetischen Test auf Prostatakrebs mittels einer Urinprobe. uPM3 basiert auf PCA3, einem spezifischen Gen, das von Prostatakrebsgewebe übermäßig produziert wird. Im Schnitt ist die PCA3-Menge in bösartigem Prostatagewebe 34 mal größer als in gesundem Prostatagewebe. Von keinem anderen menschlichen Gewebe wurde je nachgewiesen, dass es PCA3 produziert. Der uPM3-Test sagt Prostatakrebs mit einer durch eine Biopsie bestätigten Wahrscheinlichkeit von 81 % voraus, während der PSA-Test nur eine Genauigkeit von 47 % erbringt. Sofern nach einem erhöhten PSA weitere Untersuchungen sinnvoll sind, könnte deshalb vernünftigerweise den uPM3-Test mit einschließen, um die Genauigkeit der Diagnose zu erhöhen. Eine systematische ultraschallgeführte Biopsie der Prostata bleibt jedoch die letzte und ausschlaggebende Prozedur, wenn klinische und/oder Laborergebnisse die Möglichkeit des von Prostatakrebs anzeigen.

Eine Vorgehensweise, die biologische Diagnosetechniken wie die oben geschilderten mit einschließt, würde Fälle von Prostatakrebs in fortgeschrittenem Stadium der Vergangenheit angehören lassen. Eine derartige jährliche Vorsorgeuntersuchung gibt uns die Möglichkeit, den Prostatakrebs in 95 % aller Fälle noch im lokalisierten Stadium zu entdecken. Eine solche

Statistik liefert bei dieser Krankheit eine hervorragende Heilungschance.

Ein Vorgehen mit dieser Untersuchungstechnik gibt dem Team aus Patient und Arzt die Möglichkeit, die drei hauptsächlichen Typen von Prostatakrebs mithilfe der Analogie von Schildkröte, Hase und Rabe zu erkennen.

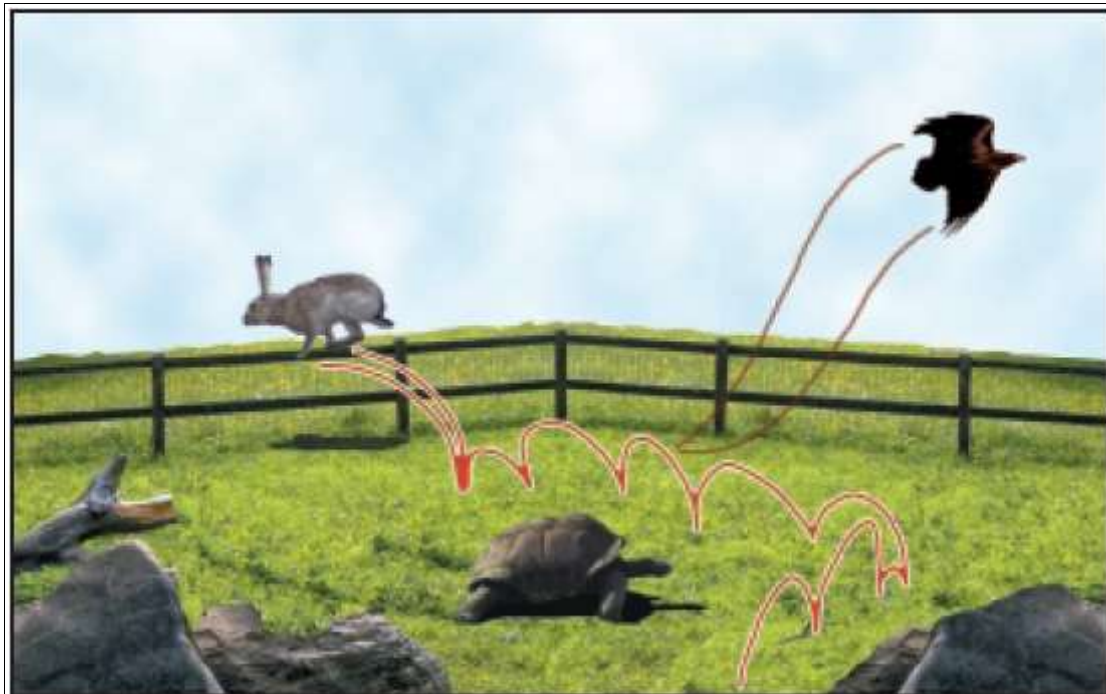


Abbildung 1 **Biologie, einfach gemacht.** Man kann sich Prostatakrebs als träge, mittel- oder hochaggressiv vorstellen. Der träge Untertyp (die Schildkröte) bewegt sich und wächst langsam und bricht nur selten aus der Prostata aus. Er kann durch aktive objektivierte Beobachtung vernünftig unter Kontrolle gehalten werden ¹⁰. Der mittlere Untertyp (der Hase) kann, wenn man ihm nicht angemessene Aufmerksamkeit widmet und Behandlung angedeihen lässt, die Prostata verlassen und zu Morbidität und zum Tode führen. Der aggressive, unheimliche und oft tödliche Untertyp (der Rabe) ist glücklicherweise ungewöhnlich und geht mit hoher Sterblichkeit einher, aber mit entschlossenerer Überwachung und einer Strategie der Vorbeugung können wir diese biologische Manifestation vielleicht minimieren.

Die Schildkröte stellt den sehr langsam wachsenden Prostatakrebs dar, der mit aktiver objektivierter Überwachung (dem "Watchful Waiting") verfolgt werden kann, im Gegensatz zur Feld-, Wald- und Wiesen-Variante des Prostatakrebses (dem Hasen), bei der eine lokale Behandlung typischerweise zu einer Ausrottung der Krankheit über lange Zeit führt. Am wichtigsten: Das Beachten der PSA-Dynamik durch Beobachten des PSA und seiner Derivate, wie dem Anteil des freien PSA, der PSA-Verdopplungszeit, der PSA-Geschwindigkeit und andere Kalkulationen sollten zu einem fast totalen Verschwinden der hoch aggressiven Form des Prostatakrebses (des Raben) führen. Diese letztere Form ist im Allgemeinen mit schneller Progression und tödlichem Ausgang verbunden. Die typischere Form des Prostatakrebses (der Hase) würde Jahre früher diagnostiziert werden, wenn die PSA-Kinetik zusammen mit bestätigenden Tests wie dem freien PSA, dem uPM3 und anderen Fortschritten in der Diagnostik mehr Aufmerksamkeit geschenkt würden. Eine solche frühzeitige Diagnose

von Prostatakrebs – und ebenso bei jedem Krebs – ist gleichbedeutend mit einem geringeren Tumolvolumen, einem verminderten Risiko, dass die Krankheit gestreut hat, und damit einer größeren Wahrscheinlichkeit auf Heilung durch eine lokale Therapie.

Es ist wegen der sehr unterschiedlichen Beurteilung und den sehr unterschiedlichen Empfehlungen zum Umgang mit der Krankheit wichtig, zwischen diesen entgegengesetzten Extremen der klinisch-pathologischen Natur des Prostatakrebses, das heißt den sehr langsam wachsenden Varianten gegenüber den aggressiven Varianten, zu unterscheiden.

Langsam wachsender gegenüber aggressivem Prostatakrebs

Langsam wachsende Varianten weisen im Allgemeinen PSA-Werte auf (unter 10) sowie lange Verdoppelungszeiten (mehr als 24 und oft 48 Monate oder mehr) und auch niedrige PSA-Geschwindigkeiten ($<0,75$ ng/ml/Jahr ± 10 %). Eine bei einem PSA unter 10 an einem Patienten vorgenommene Biopsie ergibt oft einen Gleason-Score von 3+3. Abhängig vom berechneten Tumor-Volumen, dem klinischen Stadium, der PSA-Verdoppelungszeit und anderen Faktoren können diese objektivierten biologischen Parameter vielen dieser Patienten die Möglichkeit geben, Kandidaten für ein beobachtendes Abwarten (watchful waiting) zu sein¹⁰. Patienten, die das Beobachten ihres Krankheitsverlaufs anstelle einer sofortigen lokalen Therapie wählen, müssen über die Bedeutung einer Veränderung der Biologie über die Zeit oder den biologischen Trend Bescheid wissen. Sie müssen sich bewusst sein, dass, sobald sich eine Progression der Erkrankung manifestiert, ihre Situation nochmals neu eingeschätzt werden sollte. Unter solchen Umständen sollten Überlegungen für eine Form lokaler Behandlung angestellt werden, bevor sich das Zeitfenster für eine erfolgreiche lokale Therapie schließt.

Aggressive Varianten haben meist PSA-Werte über 10 ODER sehr niedrige PSA-Werte, zusammen mit aggressiven, hohen Gleason-Scores (4+3, 4+4, 4+5, 5+5). Diese Varianten sind sehr gefährlich und entziehen sich oftmals über lange Zeit einer Entdeckung, weil das PSA im sogenannten Normalbereich zu liegen scheint. Wenn allen PSA-Werten von 2,0 und mehr nachgegangen würde, würde dies dabei helfen, diese aggressiven Prostatakrebs zu entdecken, solange sie noch organbegrenzt und mit lokalen Therapien wie Operation oder Bestrahlung behandelbar sind. **Die Wahrscheinlichkeit dafür, diese Krebse mit niedrigem PSA und hohem Gleason-Score zu entdecken, erhöht sich, wenn Patienten und Ärzte auch sehr niedrige PSA-Werte und deren Fortentwicklung über die Zeit überwachen, um dauerhafte Erhöhungen zu erkennen.**

Prostata-Krebse mit hohem Gleason Score haben sich oft in einen embryonalen Zustand zurückgebildet, bei dem die PSA-Sekretion ins Blut deutlich reduziert ist. Es ist wichtig, im Serum nach abnormalen Erhöhungen von Tumor-Markern wie CGA (Chromogranin A), NSE (neuronspezifische Enolase), CEA (carcinoembryonales Antigen), SPP (saure Prostataphosphatase) zu suchen, um Prostatakrebs-Aktivität dieser entdifferenzierten Tumorzellpopulationen zu erkennen. Deshalb sind in diesen Fällen die

Richtlinien von PSA-Geschwindigkeit und Verdoppelungszeit unter Umständen nicht anwendbar. TROTZDEM bleibt das Konzept eines ansteigenden Verlaufs oder Trends bei einem Biomarker für die Krankheit gültig, und jeder Anstieg eines Biomarkers sollte in regelmäßigen Intervallen weiterbeobachtet werden, um das Vorliegen abnormalen Wachstums primitiver (embryonischer) Tumorzellklone festzustellen.

Schlussfolgerung:

Wenn wir die biologischen Manifestationen einer gesunden oder einer erkrankten Prostata wissenschaftlich beobachten, können wir Prostatakrebs zu einem Zeitpunkt erkennen, zu dem die derzeit verfügbaren Behandlungsmethoden höchstwahrscheinlich die am häufigsten vorkommende bösartige Erkrankung heilen können, der sich Männer gegenüber sehen. **Wenn wir die biologischen Kommunikation ignorieren, die uns vor dem Vorhandensein einer lebensbedrohlichen Situation warnen kann, entgeht uns eine entscheidende Möglichkeit, den Fortgang der Krankheit zu beeinflussen.**

Der Verlust von Lebens, Produktivität, und die extremen Kosten des Gesundheitssystems – die alle eine Folge der Diagnose dieser Krankheit zu einem späten Stadium sind – sollten uns allen den Anstoß geben, vorbeugend aktiv zu sein, was die Diagnose einer bösartigen Krankheit betrifft. Dieses grundlegende Konzept ist bei vielen bösartigen Krankheiten eingeleitet worden: Gebärmutterhalskrebs, Lungen-, Enddarm- und Brustkrebs. Wann werden wir für Männer mit Prostatakrebs denselben Zusammenhang erstellen ¹¹? Sind nicht 300.000 in jedem Jahrzehnt verlorene amerikanische Leben ein zu hoher Preis?

Wenn wir zusammenarbeiten und aufmerksam auf die Biologie des Krebses hören, werden wir bei der Diagnose, der Einschätzung und der Behandlung riesige Fortschritte machen und den Verlauf menschlicher Schicksale ändern.

[Übersetzung mit freundlicher Genehmigung des Prostate Cancer Research Institute: Marco Taddei, Ralf-Rainer Damm, 12.8.2005]

Literatur:

1. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al: Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:53-60, 1999.
2. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM, et al: Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer* 60:361-4, 1995.
3. Isaacs SD, Kiemeny LA, Baffoe-Bonnie A, et al: Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 87:991-6, 1995.
4. Bennett KE, Howell A, Evans DG, et al: A follow-up study of breast and other cancers in families of an unselected series of breast cancer patients. *Br J Cancer* 86:718-22, 2002.
5. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 343:692-5, 1994.
6. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al: Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands.

- J Natl Cancer Inst 86:1600-8, 1994.
7. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al: Free/total PSA ratio is a powerful predictor of future prostate cancer morbidity in men with initial PSA levels of 4.1 to 10.0 ng/mL. *Urology* 61:760-4, 2003.
 8. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al: Usefulness of prostate-specific antigen velocity in screening for prostate cancer. *Int J Urol* 9:316-21, 2002.
 9. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al: Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology* 47:212-7, 1996.
 10. Hardie C, Parker C, Norman A, et al: Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 95:956-60, 2005.
 11. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 38:83-91, 1999.