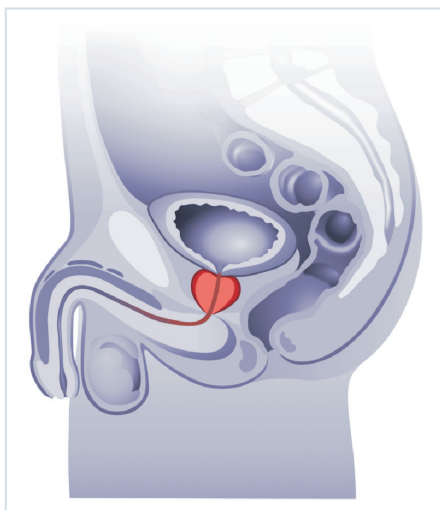


Prostatakarzinom

Früherkennung durch das
Prostata spezifische Antigen

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
Telefon: 07 21 850000 · www.laborseelig.de

© 2004

Sehr geehrter Patient,

das Prostatakarzinom mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren ist das Karzinom des alten Mannes. Mit jährlich 40.000 Neuerkrankungen und 12.000 Todesfällen ist es in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern. Da es bisher keine wirksame Vorbeugung gegen das Prostatakarzinom gibt, müssen Sie selbst entscheidend zu seiner Früherkennung und frühzeitigen Therapie beitragen. Wird ein Karzinom im Frühstadium erkannt und behandelt, erhöht sich ganz wesentlich Ihre Chance der Heilung oder des langjährigen Überlebens. Das Prostatakarzinom löst keine körperlichen Frühwarnzeichen aus. Ihre wichtigste Schutzmaßnahme besteht daher in der rechtzeitigen und regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung, auch wenn Sie sich noch so gesund und fit fühlen.

Das Prostatakarzinom

Die kastaniengroße von einer Kapsel umgebene Prostata liegt unter der Harnblase und über der Muskulatur des Beckenbodens (Abbildung Titelseite). Ihre Rückseite grenzt an den Mastdarm (Rektum), von wo sie ertastet werden kann. Die Prostata besteht aus vierzig bis fünfzig von Muskelfasern umgebenen Drüsen, die ein dünnflüssiges, trübes Sekret bilden, das einen Großteil des Spermas ausmacht. Bei der Ejakulation pressen die Muskeln das Sekret in die durch die Mitte der Prostata laufende Harnröhre.

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome nimmt ihren Ausgang von entarteten Zellen dieser Drüsen (Adenokarzinome, aden, griech.: Drüse). Sie entstehen oft in den mehr außen gelegenen Zonen der Prostata, von wo sie sich in Richtung Zentrum und Kapsel hin ausbreiten. Durchbricht das Karzinom die äußere Kapsel, greift es auf die Samenbläschen, den Boden der Harnblase oder die Harnleiter über. Tochtergeschwülste entwickeln sich in nahe- und ferngelegenen Lymphknoten, bevorzugt auch in Wirbelsäule, Oberschenkel, Becken und Rippen.

Das Prostatakarzinom macht im Frühstadium keine Beschwerden. Treten typische zur Diagnose führende Beschwerden auf, besteht bei etwa der Hälfte der Patienten ein schon organüberschreitender oder metastasierter Tumor. Es kommt zu Beschwerden beim Wasserlassen bis hin zum vollständigen Harnstau. Tochtergeschwülste können Knochenschmerzen, der Befall der Beckenlymphknoten Ödeme in Beinen und Hoden auslösen. In weit fortgeschrittenen Stadien finden sich die allgemeinen Zeichen der Tumorerkrankung wie Anämie und Auszehrung.

Früherkennung des Prostatakarzinoms

Bei der **digitalen rektalen Palpation** wird die Prostata mit dem Finger vom Mastdarm her ertastet. Holzartige, knotige Veränderungen oder die tumoröse Umwandlung des Organs können auf ein Karzinom hinweisen. Die Palpation entdeckt Karzinome allerdings erst in einem meist fortgeschrittenem Stadium. Sie ist zur Früherkennung ebenso wenig geeignet wie die **transrektale Ultraschalluntersuchung** vom Mastdarm aus, welche die Bestimmung der Prostatagröße und der Gewebedichte ermöglicht.

Prostata spezifisches Antigen

Das Prostata spezifische Antigen (PSA, Kallikrein 3) hat dagegen die Diagnose und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms revolutioniert. Gegenwärtig werden 75 % aller noch beschwerdefreien Karzinome auf der Basis eines erhöhten PSA-Spiegels im Blut diagnostiziert. Das in den Drüsenzellen der Prostata gebildete und in die Samenflüssigkeit abgegebene PSA ist ein eiweißspaltendes Enzym, das die Verflüssigung des im frischen Ejakulat gebildeten Samenkoagulum und damit auch die Beweglichkeit der Samenzellen fördert. Die Konzentration von PSA in der Prostata liegt bei etwa 1 mg pro Kubikzentimeter Gewebe, in der Samenflüssigkeit bei 0,2 - 5 Gramm pro Liter. Im Blut gesunder junger Männern ist PSA aber so gut wie nicht nachweisbar (< 2 Nanogramm [ng] pro Milliliter [ng/mL]). Höhere Blutkonzentrationen von PSA sind die Folge von Verletzungen oder Erkrankungen der Prostata. Der größere Teil des in die Blutbahn übergetretenen PSA bindet sich fest an bestimmte im Blut kreisende Eiweiße wie z.B. an α_1 -Antichymotrypsin. Er wird daher komplexiertes PSA (cPSA) genannt. Nur 15 - 20 % des PSA liegen in nicht komplexierter, freier Form (fPSA) im Blut vor. Die Fraktion des fPSA besteht aus mehreren Unterformen wie pro-PSA, BPSA und PSA-I, die sich in ihrer Molekülstruktur gering unterscheiden. Sie entstehen im Gefolge unterschiedlicher Stoffwechselprozesse, denen das PSA in der Prostata sowie in gut- oder bösartigen Tumoren unterliegt. Den verschiedenen Formen des freien PSA könnte in Zukunft eine besondere Bedeutung für die Diagnostik von Karzinomen oder gutartigen Prostatavergrößerungen zukommen. Die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms steigt mit zunehmender Höhe des PSA-Spiegels im Blut (Tabelle). Als oberer Schwellenwert gelten 4,0 ng PSA/mL. Aber auch bei niedrigeren Werten können Prostatakarzinome vorliegen. Bei etwa einem Zehntel der Männer mit PSA-Werten zwischen 2 und 4 ng/mL finden sich Prostatakarzinome in Frühstadien, weshalb von einigen Untersuchern ein Schwellenwert von 2 ng PSA/mL für die Früherkennung des Karzinoms favorisiert wird. Der gesteigerte Nachweis von Frühsta-

PSA-Konzentration und Karzinomhäufigkeit

PSA [ng/mL]*	Karzinome	Organbegrenzte Karzinome
< 4	10 %	90 %
4 - 10	25 %	70-80 %
> 10**	50 %	50 %

* Ein Nanogramm [ng] ist ein milliardstel Gramm [10^{-9} g], ein Milliliter [mL] der tausendste Teil eines Liters.

** Bei wesentlich höheren Werten steigt auch die Wahrscheinlichkeit auf weit über 50 % an.

dien des Prostatakarzinoms bei einer Herabsetzung des Schwellenwertes auf 2 - 4 ng PSA/mL erfolgt jedoch auf Kosten der Spezifität des PSA-Testes, sodass jetzt auch mehr der nicht an einem Karzinom erkrankten Männer einer weiterführenden invasiven Diagnostik (Biopsie) unterzogen werden. Wird der Schwellenwert von 4 auf 3 ng PSA/mL gesenkt, erhöht sich die Detektionrate des Prostatakarzinoms um 8 - 23 %, gleichzeitig erhöht sich die Biopsierate aber um 30 - 50 %. Ein Schwellenwert von 4 ng PSA/mL wird daher nach wie vor als Richtwert zur weiteren intensivierten Diagnostik angesehen.

Es sei darauf hingewiesen, dass der PSA-Wert nicht das Prostatakarzinom diagnostiziert, er bestimmt lediglich die Indikation zur Biopsie. Erhöhte PSA-Spiegel werden auch bei akuten und chronischen Entzündungen und gutartigen Vergrößerungen der Prostata, bei Trägern von Dauerkathetern oder nach digitaler rektaler Palpation der Prostata gemessen. Aus letzterem Grund muss die Blutentnahme zur PSA-Bestimmung immer vor einer rektalen Untersuchung erfolgen.

Zur Erhöhung der Aussagekraft des PSA-Wertes wurden verschiedene Bezugs- und Berechnungsverfahren vorgeschlagen, von denen derzeit sich die Bestimmung des Verhältnisses aus freiem PSA (fPSA) und gesamten (totalem) PSA (tPSA) als diagnostisch relevant herausstellen könnte.

fPSA / tPSA- Quotient: Bestimmte Formen des freien PSA (fPSA) sind bei Prostatakarzinomen vermindert, andere bei gutartiger Prostatavergrößerung aber normal oder erhöht. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem rechnerischen Verhältnis von fPSA und tPSA und der Wahrscheinlichkeit des Karzinoms, d.h. je kleiner der Quotient, desto wahrscheinlicher ist das Karzinom. Die in verschiedenen Studien gefundenen Schwellenwerte des fPSA/tPSA-

Quotienten bei Gesamt-PSA-Werten im Bereich von 4 - 10 ng/mL und unauffälligem Tastbefund variieren jedoch auch testabhängig zwischen 10% und 24%. Quotienten unterhalb der Schwellenwerte gelten als karzinomverdächtig und biopsiebedürftig. fPSA/tPSA-Quotienten oberhalb des jeweiligen Schwellenwertes schließen bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/mL und normalem Tastbefund ein Karzinom jedoch nicht sicher aus.

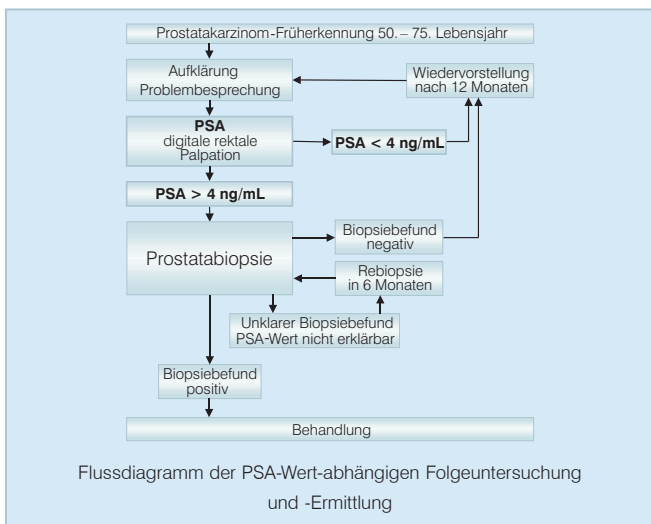
PSA-Dichte: Mit zunehmender Prostatagröße (Volumen in mL/cm³) steigt die PSA-Konzentration. Zur besseren Unterscheidung der gutartigen Prostatavergrößerung von dem Karzinom wurde ein Quotient aus PSA und Prostatavolumen gebildet. Werte von > 0,15 ng/mL/cm³ werden als verdächtig für ein Prostatakarzinom angesehen. Die Aussagekraft der PSA-Dichte ist wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Prostatavolumens mit der transrektalen Sonographie begrenzt.

PSA-Anstieg: Ein jährlicher PSA-Anstieg von 0,75 ng/mL soll auf ein Prostatakarzinom hinweisen. Obwohl mehrere Untersucher diese Ergebnisse relativierten, findet sich möglicherweise doch bei einem Anstiegswert von 0,75 ng/mL pro Jahr bei 62 % der Patienten trotz negativer digitaler rektaler Palpation ein Karzinom.

Alterskorrigierte PSA-Werte: Im Mittel steigt bei der männlichen Bevölkerung mit fortschreitendem Lebensalter und mit Zunahme der gutartigen Prostatavergrößerungen die PSA-Konzentration im Blut an. Als alterkorrigierte Referenzwerte werden bei 40 - 50-Jährigen < 2,5 ng/mL, bei 50 - 60-Jährigen < 3,5 ng/mL, bei 60 - 70-Jährigen < 4,5 ng/mL und bei über 70-Jährigen < 6,5 ng/mL angegeben, d. h. der Bereich der krebsverdächtigen PSA-Werte verschiebt sich im Alter nach oben. Es besteht derzeit aber kein Konsensus, den altersspezifischen PSA-Wert als aussagekräftigen und allgemeingültigen Wert anzuerkennen. Bei einem auf 6,5 ng/mL festgelegten PSA-Schwellenwert würden bei den 70 - 75-Jährigen noch bis zu 40 % der Karzinome ohne auffälligen Tastbefund übersehen werden.

Prostata-Biopsie

Besteht aufgrund des erhöhten PSA-Wertes der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, werden mindestens je drei Gewebeproben aus der rechten und linken Seite der Prostata entnommen. Die mikroskopische Untersuchung des Prostatagewebes durch den Pathologen erlaubt mit einem Höchstmaß an Sicherheit eine Aussage darüber, ob ein Prostatakarzinom vorliegt oder nicht. Bei zweifelhaften mikroskopischen Befunden, fehlendem Karzinomnachweis bei gleichbleibend erhöhter oder steigender PSA-Konzentration



oder bei feingeweblichen Anomalien, die zu späterer karzinomatöser Entartung neigen, wird die Biopsie innerhalb von sechs Monaten wiederholt (Abbildung).

Vorsorge der gesetzlichen Krankenversicherung

Männer haben von Beginn des 50. Lebensjahres (bei familiärer Belastung ab dem 45. Lebensjahr) einen Anspruch auf eine jährliche Untersuchung zur Früherkennung von Krebserkrankungen. Im Falle der Prostatavorsorge umfasst diese die digitale rektale Palpation, nicht aber die Bestimmung von PSA. Dies ist nur im Rahmen der Individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) möglich.

Nach heutigen Erkenntnissen ist ein Vorsorgeprogramm ohne PSA-Bestimmung unzureichend. Dagegen steht, dass bei einer obligatorischen PSA-Bestimmung zu viele Männer mit PSA-Konzentrationen > 4 ng/mL einer invasiven Biopsiediagnostik mit dann negativem Befund zugeführt werden. Bei etwa 70 % der Männer mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/mL findet sich kein Karzinom sondern eine gutartige Prostatavergrößerung.

Es steht daher in Ihrem Ermessen, eine PSA-Bestimmung zu veranlassen und bei pathologischen Werten mit belästigenden, aber ertragbaren Prostatabiopsien, die in einem hohem Prozentsatz zum Glück negativ ausfallen, konfrontiert zu werden, oder abzuwarten, ob sich ein tastbares, dann aber nur noch in maximal der Hälfte der Fälle heilbares, Karzinom entwickelt hat.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.