

Nur konsequent durchgeführte Früherkennungsuntersuchungen, die sowohl auf eine digital-rektale Untersuchung als auch auf eine sorgfältige Bestimmung des PSA-Werts (prostataspezifisches Antigen) zurückgreifen, ermöglichen eine hohe Wahrscheinlichkeit der Entdeckung des Prostatakarzinoms.

Beste Chancen

Die Früherkennung von Prostatakrebs

Von Hans-Joachim Luboldt und Herbert Rübben

Jährlich sterben in Deutschland 13.000 Männer an einem Prostatakarzinom [3, 4]. In den USA ist diese Erkrankung mittlerweile die häufigste Todesursache in der männlichen Bevölkerung. Ein großer Teil dieser Erkrankten hätte durchaus erfolgreich behandelt werden können: Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen in frühen Stadien sind inzwischen nahezu ausnahmslos heilbar. Bedingung ist jedoch eine frühe Erkennung und Behandlung der Tumorerkrankung.

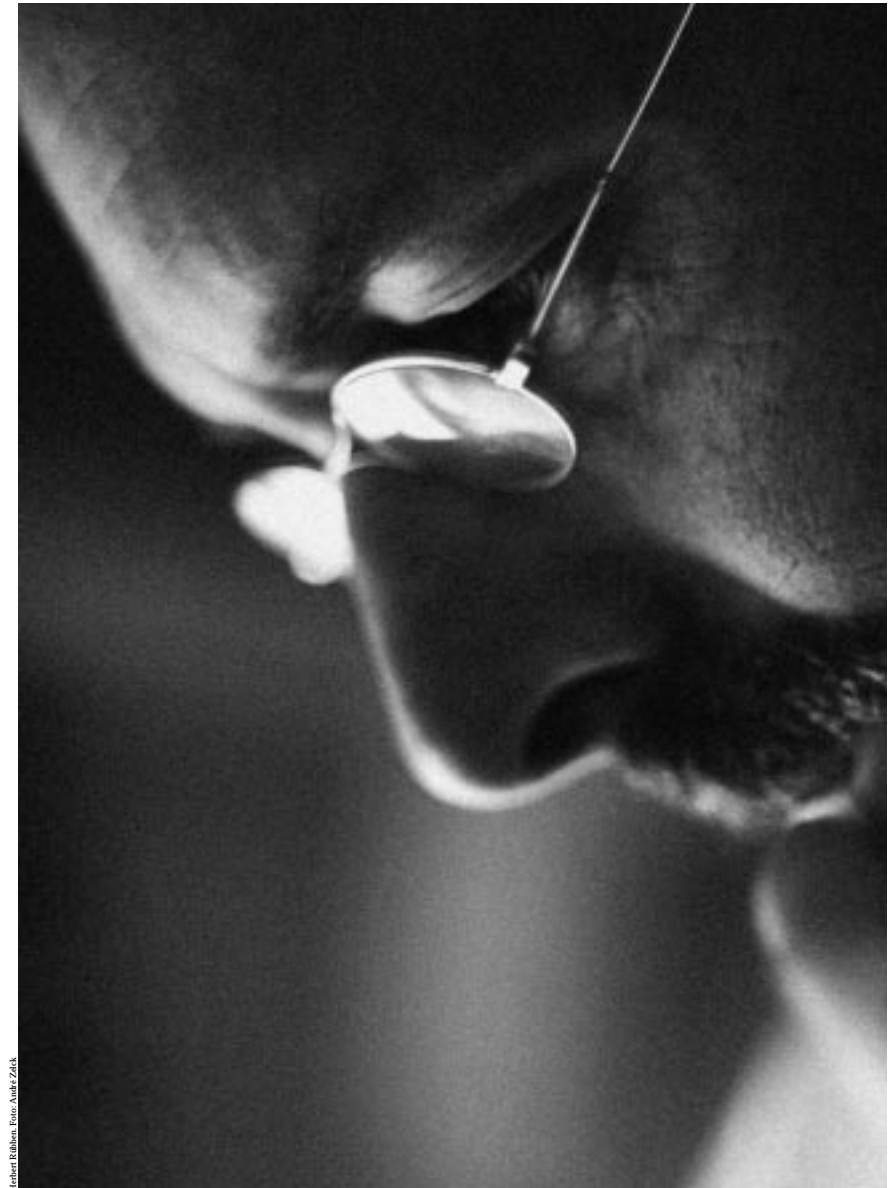
Seit 1972 wird in der Bundesrepublik Deutschland Männern ab dem 45. Lebensjahr eine von den Krankenkassen getragene Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms empfohlen, die bislang allerdings nur die rektale Tastuntersuchung mit dem Finger beinhaltet [1]. Auf diese Weise sind 1989 bei 1,3 Mio. untersuchten Männern 1.517 Patienten mit einem Prostatakarzinom entdeckt worden [2].

Dieses Ergebnis ist enttäuschend und zeigt vor allem, dass bessere Instrumente zur Diagnose in Angriff genommen werden müssen [5].

Die effektivsten Möglichkeiten hierzu bieten neue technische Verfahren und Weiterentwicklungen in der Molekularbiologie. Mit ihrer Hilfe kann inzwischen die Aufdeckungsrate von Prostatakarzinomen deutlich gesteigert werden. Den entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik, Klassifizierung und Therapie von Patienten mit Prostatakarzinomen hat insbesondere die Einführung der Untersuchung des sogenannten *PSA-Wertes*, des prostataspezifischen Antigens erbracht. Besonders die Kombination von hergebrachten Methoden wie der rektalen Tastuntersuchung mit neuen Vorgehensweisen – etwa einer PSA-Bestimmung und der Durchführung einer Ultraschalluntersuchung mittels einer rektalen Sonde – versprechen bessere Erfolge [7].

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das zur Verflüssigung des Ejakulates beiträgt und die Bewegung der Spermien erleichtert. In der Routineuntersuchung geht man derzeit von einem Schwellenwert von 4,0 ng/ml aus. Ein höherer PSA-Wert als dieser weist zwar nicht zwangsläufig das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, denn auch eine gutartige Vergrößerung, eine Entzündung der Prostata oder ein Blasenkatheter können zu einem Anstieg des PSA-Wertes führen. Erhöhte PSA-Werte können aber das Vorliegen eines Prostatakarzinoms anzeigen und geben damit dem untersuchenden Arzt einen ernst zu nehmenden Hinweis. Mittlerweile werden bereits mit Hilfe dieses diagnostischen Verfahrens die meisten Prostatakarzinome entdeckt.

Das Tumorstadium T1c wird ausschließlich über erhöhte Serum-PSA-Werte definiert. Obgleich der Tastbefund der Prostata im Falle



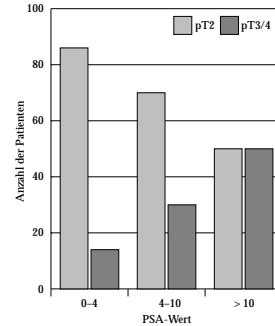
eines T1c-Tumors nicht karzinomwegweisend ist, besteht bei dieser Tumorerkrankung zu 90 Prozent ein klinisch relevantes Tumorumfängen von mehr als zwei Millilitern. Ähnlich wie bei tastbaren Prostatakarzinomen (> T2) sind in diesen Fällen lokale Maßnahmen wie die radikale Prostatektomie durchzuführen.

Die weiterführende Diagnostik erfolgt in Form einer Gewebeuntersuchung (Biopsie), wobei das Gewebe über den Damm oder das Rektum mit einer dünnen, gewebeschonenden Spezialnadel entnommen wird. Im Fall eines positiven Ergebnisses – des Vorliegens eines Prostatakarzinoms – sind zügig weitere Therapie-schritte zu planen. Bei einem negativen Ergebnis ist in den Fällen eine erneute Probeentnahme (Rebiopsie) zu empfehlen, in denen der PSA-Wert nicht abfällt.

Die Erkennung einer Prostatakreberkrankung im frühen Stadium ermöglicht nicht nur die Heilung, sondern beinhaltet auch die Möglichkeit einer komplikationsarmen Operation. Für frühe Tumorstadien ist inzwischen eine optimierte Operationstechnik entwickelt worden, die Nebenwirkungen weitgehend ausschließt. Unter diesem Aspekt wird stets angestrebt, den äußeren Schließmuskel zu erhalten, die Funktion der Harnblase, etwa durch Erhalt des Blasenhalss, zu bewahren und durch nervenschonende Operationsverfahren die Erektionsfähigkeit des Penis nicht zu beeinträchtigen (vgl. Abb. 2).

Aufgrund der exzellenten Früherkennungsergebnisse können inzwischen immer mehr Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert (< 4,0 ng/ml) behandelt werden. Die Operationsergebnisse an unserer Klinik sind dafür die beste Bestätigung: Jährlich werden etwa 100 Patienten an einem lokal begrenzten Prostatakarzinom im Sinne der Prostatektomie entfernt. Bislang ist bei weniger als zwei Prozent der Patienten der äußere Schließmuskel verletzt worden – eine operative Kom-

plikation, die eine Zweitoperation mit der Anlage eines künstlichen Schließmuskels erfordert. Der Blasenhalss konnte bei 80 Prozent der Patienten durch schonende Präparation erhalten und bei weiteren 18 Prozent durch die Anwendung spe-



(1) Tumorstadien nach der Operation in Korrelation zum PSA-Wert (pT2 organbegrenzt, pT3/4 organüberschreitend) in der Erstuntersuchung. Mit über 10 ng/ml sind 50 Prozent der Erkrankungen nicht mehr heilbar (organüberschreitendes Tumorstadium).

zieller Nahttechniken rekonstruiert werden.

Sehr eindrücklich sind auch die Erfahrungen auf dem Gebiet operativer Techniken zum Erhalt der erektionssteuernden Nerven. Unsere eigenen Untersuchungen belegen, dass bei geeigneten Patienten und einem früh erkannten und damit auch niedrigen Tumorstadium die Rate einer potenzerhaltenden Behandlung vervielfacht (!) werden konnte.

Die aktuellen Früherkennungsprogramme haben damit für die Behandlung des Prostatakarzinoms die wichtige Erkenntnis gebracht, dass Männer, die regelmäßig – also einmal pro Jahr und über mehrere Jahre – die Früherkennungsuntersuchung nutzen, im Falle einer Erkrankung in mehr als 90 Prozent der Fälle (!) exzellente Heilungsaussichten haben.

Um in Deutschland die Effizienz der Früherkennung mit Hilfe der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)

und des PSA-Wertes genauer zu prüfen, ist 1997 unter Essener Leitung eine bundesweite Studie durchgeführt worden. 12.000 Männer sind dabei untersucht worden. Von 2.338 auffälligen Befunden (suspekter Tastbefund und PSA-Wert über 4,0 ng/ml) konnten bislang rund 50 Prozent durch eine Stanzbiopsie der Prostata weiter abgeklärt werden. In 262 Fällen wurde ein Prostatakarzinom gefunden. Dies entspricht einer Fallfindung von zwei bis drei Prozent. Bei der Untersuchung des PSA-Wertes sollte besonders der Bereich von 4,0 bis 10,0 ng/ml zu einer erhöhten Aufmerksamkeit führen, da hierzu mehr als 70 Prozent organbegrenzte Tumorstadien vorliegen und eine Heilung durch die Prostatektomie in diesen Fällen sicher möglich ist [9].

Ist die digital-rektale Untersuchung (DRU) auffällig und deutet auf einen Tumor hin, so ist sie in Kombination mit dem PSA-Wert (über 4,0 ng/ml) sehr aussagekräftig: Für DRU und PSA liegt der positiv-prädiktive Wert – das heißt der Wert, der bei einem krankhaftem Befund tatsächlich zu einer Entdeckung eines Karzinoms führt – bei rund 50 Prozent.

Dies bedeutet, dass in der Regel bei Männern mit einem PSA-Wert $\geq 4,0$ ng/ml oder mit einem auffälligem Tastbefund eine Biopsie erfolgen sollte [10, 9]. Hierbei zeigte sich, dass bei allen Männern, die operiert wurden, ein auf die Prostata begrenztes Tumorstadium festzustellen war (Abb. 1). Nach dem derzeitigen Kenntnisstand können diese Patienten damit als vom Prostatakarzinom geheilt betrachtet werden [11].

Aus den Daten unserer Studie lässt sich zum einen die große Bedeutung der PSA-Methodik – insbesondere in Kombination mit der digital-rektalen Untersuchung – für die Früherkennung ablesen. Zum anderen ist aus der Zweituntersuchung zu ersehen, dass erkrankte Männer, die konsequent zur Früherkennungsuntersuchung gegangen sind, durch

eine stadiengerechte Therapie – wie etwa durch die radikale Prostatektomie/Strahlentherapie – geheilt werden können [12].

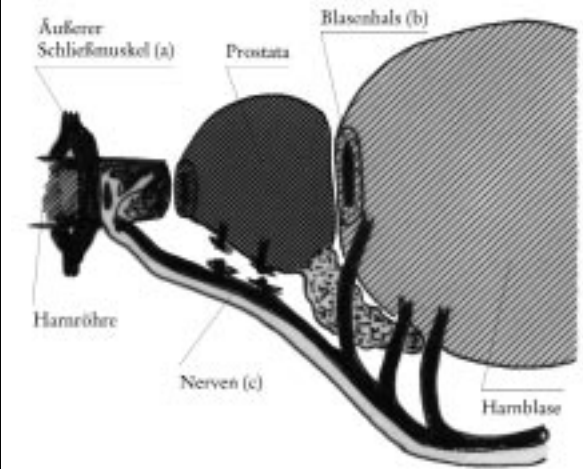
Summary

To compare the efficacy of digital rectal examination (DRE) and serum prostate specific antigen (PSA) in early detection of prostate cancer, a prospective countrywide multicenter screening study was initiated. Men underwent DRE, PSA was estimated from blood samples. Suspect findings were further investigated with sextant biopsy. In the intermediate PSA range from 4–10 ng/ml, 60% of the organ-confined cancers were detected by PSA estimation alone. In the follow-up examination one year later almost all PSA-detected cancers showed organ confined disease after radical prostatectomy. Those patients are cured from prostate cancer.

Die Autoren:

Nach seinem Medizinstudium in Göttingen und Aachen arbeitete Herbert Rübben zunächst als wissenschaftlicher Assistent in der Pathologie der RWTH Aachen; dort begann er auch 1975 seine urologische Laufbahn bei Hans Wolfgang Lutze. Nach der Facharztprüfung 1982 habilitierte er sich 1984 für das Fach Urologie. Nach der Ernennung zum Professor auf Zeit (1986) war er drei Jahre als leitender Oberarzt im Knappschaftskrankenhaus Bardenberg tätig und beschäftigte sich dort mit der operativen und medikamentösen Therapie urologischer Tumoren sowie mit der Kinderurologie. Seit 1989 ist er Direktor der Urologie des Universitätsklinikums Essen. Herbert Rübben war von 1994–1999 Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und ist seither Präsident der DGU. Seit 1998 ist er Vorsitzender des Westdeutschen Tumorzentrums Essen. Herbert Rübben ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Mitherausgeber internationaler Fachzeitschriften sowie Autor oder Koautor vieler Standardwerke in der deutschen Urologie.

Hans-Joachim Luboldt promovierte 1991 nach seinem Medizinstudium in Regensburg und München in der Neurologie der TU München. Nach dem chirurgischen Jahr im Ev. Krankenhaus Lutherhaus in Essen-Steele beendete er seine Ausbildung zum Arzt mit einem Praktikum in der Urologie des Klinikums rechts der



(2) Schematische Darstellung der schonenden Präparation von (a) äußerem Schließmuskel, (b) Blasenhalss und (c) Nervenversorgung für die Potenz.

Isar in München. Seit 1993 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter der Urologie bei Prof. Dr. Herbert Rübben. Von 1993 bis 1994 hospitierte er im Institut für Immunologie der Universität Essen (Prof. Dr. Hans Grosse-Wilde). Seit 1998 ist Luboldt Facharzt für Urologie. Entsprechend seinen wissenschaftlichen Schwerpunkten veröffentlichte er Publikationen zu den Themen der Tumormimmunologie des Nierenzellkarzinoms und zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Literatur:

- [1] Altwein J, Luboldt H-J, DGU/BDU aP-GOEDot. Results of a screening program in Germany for early detection of early prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 1999; 2 Suppl. 2: 15–18.
- [2] Flatten G. Krebsfrüherkennungsuntersuchung beim Prostatakarzinom – ein Erfahrungsbericht über 20 Jahre. In: Faul P, Altwein J, eds. *Screening des Prostatakarzinoms*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1995: S. 33–40.
- [3] Waterbor J, Bueschen A. Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 267–274.
- [4] Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4, Metzler-Poeschel-Verlag; 1996; S. 26–34.
- [5] Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: An estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1297–1300.

- [6] Walsh P. The natural history of localized prostate cancer: A guide to therapy. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, et al., eds. *Campbell's Urology*, 7th ed, vol 3. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997; pp. 2539–2564.
- [7] Schroder FH, Krane R, Rietbergen J, Hoedemaeke R, Kirkeks W. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): an update. Members of the ERSPC. Section Rotterdam. *Eur Urol* 1999; 35(5–6): 539–43.
- [8] Semjonow A, Brandt B, Oberpennig F, Roth S, Hertle L. Disordance of Assay Methods Creates Pitfalls for the Interpretation of Prostate-Specific Antigen Values. *The Prostate Supplement* 1996; 7: 3–16.
- [9] Luboldt H-J, Rübben H. PSA-Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39(1): 22–6.
- [10] Luboldt H-J, Altwein JE, Bichler K-H, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, Jöckel K-H, Lübgen G, Schalkhäuser K, Weißbach L, Wirth M, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. Erste Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland. *Urologe (A)* 1999; 38: 114–123.
- [11] Walsh P, Partin A, Epstein J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831–1836.
- [12] Labrie F, Candau B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83–91.