

**Einfluß der  
PSA-Bestimmung auf  
Diagnostik und Therapie  
des Prostatakarzinoms -  
eine aktuelle**

**Standortbestimmung**

Steuber T, Graefen M

Huland H

*Blickpunkt der Mann 2006; 4 (3)*

19-25

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Einfluß der PSA-Bestimmung auf Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms – eine aktuelle Standortbestimmung

T. Steuber<sup>1</sup>, M. Graefen<sup>1,2</sup>, H. Huland<sup>1,2</sup>

Das Prostatakarzinom ist neben dem Hautkrebs derzeit der häufigste maligne Tumor in der westlichen Welt. Aufgrund seiner breiten Anwendbarkeit hat die PSA-Bestimmung (Prostata-spezifisches Antigen) durch eindeutige Fortschritte in der Früherkennung, Prognoseabschätzung und Nachsorge des Prostatakarzinoms wie kein anderer Tumormarker zuvor die Behandlung eines Krankheitsbildes geprägt. So konnte seit der Einführung des PSA als Vorsorgetest Anfang der 1980er Jahre in den Vereinigten Staaten sowie später auch in Nord-Europa eine Stadienverschiebung zugunsten lokalisierter Tumoren sowie das Verschwinden metastasierter Erkrankungen bei Erstdiagnose beobachtet werden. Durch operative sowie strahlentherapeutische Verfahren besteht bei Tumoren, welche durch das PSA im Frühstadium entdeckt werden, gute Heilungsaussicht bei akzeptabler Lebensqualität behandelter Patienten. Diesem eindeutigen Fortschritt steht wiederum das theoretische Risiko der Überdiagnose und Übertherapie gegenüber. Prospektiv randomisierte Studien wurden daher initiiert, um wissenschaftlich basierte Aussagen treffen zu können, ob die flächendeckende Anwendung der PSA-gestützten Früherkennung (Screening) gerechtfertigt ist.

Epidemiologically, prostate cancer is the most common malignant disease in the Western world after skin cancer. Due to its remarkable applicability for early detection, risk assessment and follow-up, PSA (Prostate-specific Antigen) has revolutionized our ability to treat prostate cancer patients. Since its introduction for early detection in the 1980ies in the United States, and later Northern Europe, a notable shift towards early stage prostate cancer has been observed in the last decade along with the disappearance of metastatic disease. Early stage prostate cancer patients reveal a favourable prognosis after definitive surgical treatment or radiotherapy while maintaining reasonable quality of life. This distinct progress faces the theoretical risk of overdiagnosis and overtreatment. Large, prospectively randomized trials have been initiated to evaluate the efficacy of PSA based prostate cancer screening to reduce morbidity and mortality of prostate cancer patients in a population. **Blickpunkt DER MANN 2006; 4 (3): 19–25.**

In der letzten Dekade ist es zu einer zunehmend kontroversen Debatte über den Einsatz der PSA-Bestimmung (Prostata-Spezifisches Antigen) als Screeningtest des Prostatakarzinoms gekommen. Die American Cancer Society sowie die American Urological Association empfiehlt offiziell die jährliche Vorsorgeuntersuchung gesunder Männer ab dem 50. Lebensjahr durch PSA-Messung sowie digital-rektale Untersuchung [1]. Dagegen wird in den meisten Europäischen Staaten wie z. B. Österreich, Großbritannien oder Deutschland der Einsatz von PSA zur Prostatavorsorge von den staatlichen Gesundheitssystemen abgelehnt. Dennoch kommt es auch in Europa zu einer breiten Anwendung auf der Basis individueller Gesundheitsleistungen, zum Beispiel in England mit einer Intensität bis zu 36 %.

Aktuell sind zwei große randomisierte Studien in Europa (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) [2] sowie den Vereinigten Staaten (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer, PLCO trial) [3] unterwegs, um ein wissenschaftliches Fundament für oder gegen die Effektivität des PSA-Screenings zu erhalten. Erste Metaanalysen bestätigen die zuvor in den Vereinigten Staaten und Nord-Europa beobachtete Verschiebung zugunsten von Frühstadien sowie das Verschwinden metastasierter Erkrankungen bei Diagnosesicherung in den Screeningpopulationen. Zuverlässige Angaben, ob der seit Einzug der PSA-Messung festgestellte Rückgang der Prostatakarzinom-spezifischen Sterblichkeit mit der regionalen Screeningintensität zusammenhängt, werden ab 2008 erwartet.

Die folgende Darstellung soll eine Standortbestimmung über die Verbreitung und Auswirkung des PSA-

Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms bieten und Argumente für und gegen die Einführung des PSA-gestützten Prostatakarzinomscreenings vor dem Hintergrund des aktuellen Wissenstandes liefern.

## Das Prostatakarzinom – ein relevantes Gesundheitsproblem?

Das Prostatakarzinom stellt insbesondere angesichts der steigenden Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen ein großes Gesundheitsproblem dar. Weltweit ist der Prostatakrebs die dritthäufigste Krebserkrankung männlicher Patienten [4, 5]. Allein in der Bundesrepublik Deutschland werden nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 40.700 Neuerkrankungen/Jahr erwartet.

Autopsiestudien zufolge liegt die Häufigkeit des Prostatakarzinoms jedoch weit über der Rate der jährlich registrierten Neuerkrankungen. Entsprechend kann bei 42 % aller Männer in der 5. Lebensdekade und 64 % der Männer in der 7. Lebensdekade ein „Autopsiekarzinom“ entdeckt werden [6]. Trotz hoher Karzinomprävalenz liegt das Risiko, ein klinisch relevantes Prostatakarzinom zu entwickeln, bei lediglich 9 %, nur 3 % versterben „ursachenspezifisch“ an ihrem Tumor. Dieses geringe Risiko – gemessen an der Prävalenz – bedeutet dennoch in Relation zur Population eine hohe Karzinom-spezifische Sterblichkeit. Allein in Deutschland lag der Prostatakarzinom-assoziierte Tod mit 10,4 % aller männlichen Krebssterbefälle per anno im Jahr 2000 (entspricht ca. 11.400 Männern, die pro Jahr am Prostatakrebs versterben) an dritter Stelle hinter der Mortalität des Kolonkarzinoms (12,8 %) sowie des Bronchialkarzinoms (26,8 %) [7].

Die hohe Prostatakarzinomprävalenz hat sich als geographisch einheitlich dargestellt. Die tatsächliche jährliche Neuerkrankungs- bzw. Entdeckungsrate unter-

Aus der <sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Urologie und <sup>2</sup>Martini-Klinik, Prostatazentrum, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Korrespondenzadresse: Dr. med. Thomas Steuber, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg, E-mail: steuber@uke.uni-hamburg.de

liegt jedoch erheblichen geographischen Unterschieden und variiert zwischen 140/100.000 in den Vereinigten Staaten und 3/100.000 in China [7] (Tabelle 1).

Epidemiologischen Erhebungen zufolge konnten umwelt-, diätetisch sowie rassisch bedingte Einflüsse zur Begründung der Diskrepanz zwischen den westlichen Industrienationen und Asien identifiziert werden. Sozio-ökonomische Gegebenheiten einzelner Länder sind mit unterschiedlicher Bereitstellung und Wahrnehmung von Früherkennungsprogrammen assoziiert und haben so erheblichen Einfluß auf die Rate jährlich entdeckter Neuerkrankungen. Entsprechend weisen die Vereinigten Staaten sowie Kanada – beides Länder, in denen der Einsatz des PSA als Früherkennungstest anerkannt und flächendeckend angewandt wird – die weltweit höchsten Neuentdeckungsraten auf (Tabelle 1) [4].

### Therapeutische Optionen des Prostatakarzinoms

Wird bei „positivem“ Ergebnis der Vorsorgeuntersuchung (s. u.) der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geäußert, hat sich zur histologischen Sicherung die durch transrektalen Ultraschall (TRUS) gesteuerte Mehrfachbiopsie der Prostata eindeutig etabliert. In der Literatur konnte gezeigt werden, daß eine Mindestzahl von 8 Biopsien bei der Erstdiagnose des Karzinoms erforderlich scheint [8].

Die Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren deutlich diversifiziert. Es haben sich neben der operativen Therapie, welche vielerorts als therapeutischer „Gold-Standard“ angesehen wird, strahlentherapeutische Optionen wie die permanente Seed-Implantation (sog. Low-dose-rate- [LDR-] Brachytherapie), die High-dose-rate- (HDR-) Brachytherapie im Afterloading-Verfahren, aber auch die perkutane Bestrahlung zu effektiven Therapieoptionen etabliert. Zusätzlich werden diese aktiven lokalen Behandlungsformen durch das abwartende Management und die Hormontherapie ergänzt.

Grundsätzlich wird die Behandlungsstrategie des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms in großen nord-amerikanischen sowie europäischen Therapiezentren einheitlich bewertet; demnach wird älteren Patienten mit einer statistischen Lebenserwartung < 10 Jahren sowie Betroffenen mit erhöhter Komorbidität ein strahlentherapeutisches Vorgehen oder – bei günstiger Tumorsituation – eine abwartende Haltung empfohlen. Jüngeren (< 70 Jahre) sowie gering morbiditen Männern wird wiederum die operative Therapie durch radikale Prostatektomie angeraten. Somit steht dem betroffenen Patienten heute bei Diagnose ein breites therapeutisches Angebot zur Verfügung, das erlaubt, eine dem Tumorstadium, aber auch den persönlichen Lebensumständen, dem Alter und den Begleiterkrankungen angepaßte Therapie durchzuführen.

Primär lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren sind grundsätzlich nicht heilbar, deren Fortschreiten kann jedoch durch systemische Therapieformen (Hormontherapie und/oder Chemotherapie) verlangsamt und das Gesamtüberleben signifikant ver-

**Tabelle 1:** Angaben zur weltweiten Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms

Land / Region	Inzidenz	ASR (Welt)	Mortalität
Vereinigte Staaten	140,8	104,3	26,2
Kanada	121,1	83,9	26,1
China	1,5–3	1,7	0,9
Nordeuropa	80,1	45,5	36,3
Südafrika	18,4	42,8	11,1
Welt	17,8	21,2	6,7

Angaben zu Inzidenz und Mortalität beziehen sich auf 100.000 Personenjahre; ASR (alterstandardisierte Rate): Inzidenz, die eine Population haben würde, wenn eine standardisierte/einheitliche Altersverteilung bestehen würde.

bessert werden. Zudem ermöglicht eine Vielzahl von palliativen Behandlungsmöglichkeiten, die eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Uro-Onkologen, Schmerztherapeuten, Strahlen- und Nuklearmedizinern erfordert, dem am fortgeschrittenen Tumor erkrankten Patienten eine akzeptable Lebensqualität.

### Symptomatik des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom hat in seinem Frühstadium keine typischen Symptome. Erst bei Größenzunahme können Beschwerden beim Wasserlassen oder – selten – Blut im Urin auftreten. Bei lymphogener Metastasierung kann es zur Ausbildung einer Harnstauungssymptomatik infolge von Harnleitereinengung kommen. Ischialgieforme Beschwerden oder Knochenschmerzen sind klassischerweise Symptome der ossär metastasierten Tumorerkrankung. Bei generalisierter Metastasierung führt die Infiltration und Verdrängung des Knochenmarks zu Gewichtsverlust und Tumoranämie.

Je nach Charakter der Erstsymptomatik liegt die Rate der nicht heilbaren Karzinome (organüberschreitend oder metastasiert) symptomatischer Patienten zwischen 60 % und 97,4 %. Früherkennungsmaßnahmen gesunder, asymptomatischer Männer ab dem 50., bei familiärer Belastung ab dem 45. Lebensjahr erscheinen daher gerechtfertigt.

### Diagnostische Wertigkeit von Tastbefund und PSA-Diagnostik

Bis zur Einführung des PSA-Tests Anfang der 1980er Jahre [9] galt die digital-rektale Untersuchung (DRU) als Standardverfahren zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Aufgrund der Untersucherabhängigkeit sowie geringen Sensitivität gegenüber organbegrenzten Tumoren (Tumoren mit nachweisbarem Tastbefund weisen bereits in 50–66 % ein organüberschreitendes Wachstum auf) ist der Tastbefund als alleiniger Vorsorgetest jedoch kritisch zu bewerten, da er im eigentlichen Sinne keine Früherkennung ermöglicht. Bis zu 18 % der tastbaren Karzinome fallen wiederum nicht über den PSA-Wert auf, was die Empfehlung einer DRU simultan zur PSA-Untersuchung rechtfertigt. Auf dem Boden der (bisher unbestätigten) Annahme, daß palpable Tumoren im Niedrig-PSA-Bereich spätestens beim Re-Screening im noch kurativen Stadium auffallen, wird jedoch die DRU als Screeningtest von den Studien-Zentren der ERSPC nicht mehr durchgeführt [10].

**Tabelle 2:** Prostatakarzinom-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des PSA-Wertes sowie des Tastbefundes

	PCA-Wahrscheinlichkeit (%) im PSA-Bereich		
	2–4 mg/dl	4–10 mg/dl	> 10 mg/dl
DRU negativ	18,72	29,98	51,10
DRU suspekt	35,29	50,41	86,56

PCA: Prostatakarzinom; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; DRU: digital-rektale Untersuchung

Mit dem PSA-Test wird das Prostata-spezifische-Antigen im Blut durch ein standardisiertes Laborverfahren gemessen. PSA ist ein Protein, welches physiologisch in der prostatistischen Drüsenzelle gebildet wird und somit in hohen Konzentrationen im Prostatagewebe sowie der Samenflüssigkeit vorkommt. Die im Blut meßbaren Spiegel liegen in der Regel um den Faktor 1 Millionen niedriger als die Gewebekonzentration [11], wobei die vermehrte Freisetzung von PSA in die Zirkulation von den folgenden Umständen abhängig ist: Neben der bösartigen Prostataerkrankung (Prostatakarzinom) haben auch die altersbedingte, gutartige Prostatavergrößerung (BPH; benigne Prostatahyperplasie) sowie akute bakterielle oder chronische Prostatentzündungen Einfluß auf die PSA-Konzentration im Blut. Es ist also zu betonen, daß der Nachweis von PSA im Blut organspezifisch, jedoch keinesfalls karzinomspezifisch ist.

Liegt der PSA-Wert im Bereich 4–10 ng/ml, wird allgemein von einer „leichten Erhöhung“ gesprochen. Screeningstudien zufolge weisen bis zu 10% aller Männer älter als 50 Jahre einen PSA-Wert > 4 mg/dl auf [12]. Bei einem Triggerpunkt von  $\geq 4$  mg/dl liegt der positiv prädiktive Wert (Wahrscheinlichkeit, daß in diesem PSA-Bereich tatsächlich ein Karzinom entdeckt wird) zwischen 12% und 32% (Tabelle 2). Der Vorteil liegt jedoch darin, daß die überwiegende Anzahl (bis zu 72%) der in dieser Spanne entdeckten Karzinome noch auf die Prostata begrenzt ist – ein Krankheitsstadium, in dem beste Voraussetzung zur Heilung (über 90%) durch operative oder strahlentherapeutische Verfahren besteht. Da Prostatakarzinome vor der PSA-Ära durch klinische Symptome oder suspekten Tastbefund meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wurden, liegt hier ein großer Nutzen der PSA-gestützten Früherkennung.

Nach jüngsten Metaanalysen US-amerikanischer und europäischer Screeningstudien zeigt sich jedoch, daß selbst im Niedrigbereich (PSA 2,5–4 mg/dl) noch eine Tumorstadiumwahrscheinlichkeit zwischen 19% und 22% besteht [13–15]. Die weit verbreitete, allerdings wissenschaftlich unzureichend validierte Praxis, einen PSA-Wert von  $\geq 4$  mg/dl als suspekt und somit abklärungsbedürftig einzustufen, muß daher überdacht werden. Viele Therapeuten halten daher einen Grenzwert von > 2,5 mg/dl für sinnvoll.

Die diagnostische und prognostische Relevanz des PSA-Tests liegt vor allem in der diagnostischen Bedeutung im Falle hoher (> 10 mg/dl) Blutspiegel (Tabelle 2). Ist der PSA-Wert > 10 mg/dl, so liegt die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu finden, bereits bei ca. 50%. In diesem Bereich ist besonders die prognostische Bedeutung des PSA-Wertes zu betonen; bereits ca. 75%

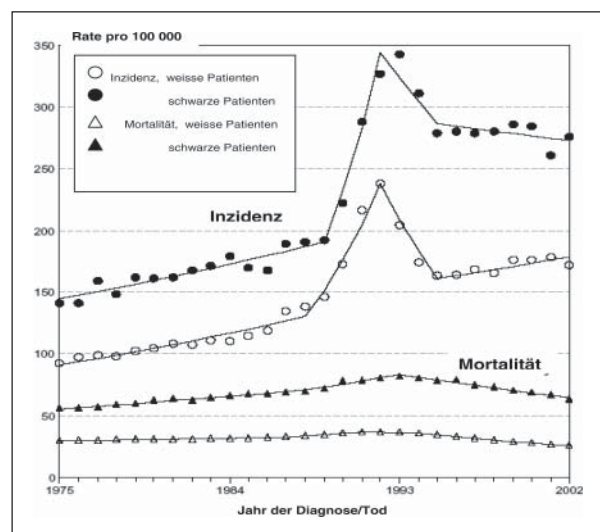
aller im PSA-Bereich > 10 mg/dl entdeckten Karzinome weisen ein organüberschreitendes Wachstum auf, was zu einer signifikanten Verschlechterung der Therapieergebnisse führt [16].

Zusammenfassend ergibt sich die folgende Gleichung: Die Vorteile des PSA-Wertes liegen in seiner hohen Sensitivität bei niedrigem Referenzwert (Genauigkeit, Karzinompatienten bei positivem Testergebnis zu entdecken). Verringert man den Schwellenwert in den Niedrigbereich (2,5 mg/dl), können über 90% aller Karzinome entdeckt werden, von denen bis zu 80% im organbegrenzten und somit potenziell heilbaren Stadium vorliegen – eine hervorragende Performance für einen Früherkennungsmarker.

Der nicht unerhebliche Nachteil liegt in der geringen Spezifität (Fähigkeit, tumorfreie Patienten als solche zu identifizieren): 4 von 5 Männern mit einem PSA-Wert > 2,5 mg/dl würde unnötig die weiterführende Abklärung durch Tastbefund, transrektalem Ultraschall sowie Prostatabiopsie empfohlen werden – eine körperlich und mental belastende sowie ökonomisch aufwendige Prozedur. Daher sollte mit dem Patienten vor Bestimmung des PSA-Wertes eine fachlich fundierte Erörterung der Testgenauigkeit sowie aller damit verbundenen Konsequenzen erfolgen.

### Natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms mit und ohne Therapie

Durch den weit verbreiteten Einsatz des PSA-Tests in den USA Mitte der 1980er Jahre ist es zu einem massiven Anstieg der jährlichen Neuentdeckungsrate um über 100% gekommen [5] (Abbildung 1). Da hierbei zunehmend Karzinome asymptomatischer Patienten entdeckt werden, zeichnet sich in der letzten Dekade ein Trend in Richtung früh entdeckter Tumoren ab, die klinisch überwiegend durch niedrigen PSA-Wert (< 10 mg/dl), eine günstige Tumordifferenzierung (Gleason-Grad  $\leq 6$ ) sowie negativen Tastbefund (klinisches Stadium T1c nach AJCC-Tumorklassifikation) charakteri-



**Abbildung 1:** Altersadjustierte Prostatakarzinom-spezifische Inzidenz und Mortalität farbiger sowie weißer Patienten in der Vereinigten Staaten im Zeitraum 1975–2002 anhand des SEER- (Surveillance Epidemiology and End Results-) Registers.



siert sind. Entsprechend der klinischen Vorgaben ergibt die histopathologische Verifizierung dieser Tumoren nach operativer Therapie (Prostatektomie) meist ein heilbares Tumorstadium [17, 18]. Das Phänomen der Verschiebung zugunsten organbeschränkter Tumoren (AJCC pT2) bei Erstdiagnose wird allgemein als Stadienmigration bezeichnet und ist als eindeutiger Verdienst der PSA-Diagnostik zu bewerten (Abbildung 2). Der Trend der Stadienmigration zugunsten lokalisierter Prostatakarzinome durch Verbreitung der PSA-Diagnostik ist auch am Patientenkollektiv des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf nach radikaler Prostatektomie nachvollziehbar [18] – ein Beispiel für eine europäische Zuweiserpopulation (Abbildung 2). Auch hier entwickelte sich der Anteil der pT2-Tumore von 1995 mit 46 % auf aktuell 81 % aller im Jahr 2005 operierten Patienten, der Anteil von Tumoren mit günstiger Differenzierung (Gleason Grad = 6) liegt derzeit bei 52 %.

Eine Vielzahl von US-amerikanischen sowie europäischen Arbeiten belegen die günstige Prognose früh erkannter Prostatakarzinome nach definitiver Therapie. Übereinstimmend wird ein 5-Jahres-progressionsfreies Überleben von Patienten mit pT2-Prostatakarzinomen von über 90 % nach radikaler Prostatektomie berichtet [19–21] (Abbildung 3). Selbst bei Vorliegen eines Durchbruchs des Tumors durch die Prostatakapsel (Stadium pT3a) zum Zeitpunkt der Operation können Heilungserfolge bis 70 % erzielt werden

Die Detektion der Prostatakreberkrankung in einem Frühstadium bringt dem Patienten zudem Vorteile beim therapeutischen Ansatz. Bei lokalisierter Erkrankung kann im Rahmen der Prostatektomie eine Selektion zugunsten subtiler, nervenschonender Operationstechnik zum Erhalt der erektilen Potenz getroffen werden [22]. Allein im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf konnte im Jahr 2004 aufgrund der günstigen Patientenselektion die nervenschonende Operationsvariante in 82 % der Patienten angewandt werden. Somit profitieren Patienten aus onkologischer und funktioneller Sicht von der PSA-gestützten Früherkennung: Neben hohen Heilungschancen kann die therapiebedingte Morbidität z. B. durch Anwendung der nervenschonenden Prostatektomie gering gehalten werden, was sich durch Erhalt der Kontinenz und der erektilen Potenz positiv auf die Lebensqualität therapierter Tumorpatienten auswirkt [23].

Ein weiterer positiver Aspekt des PSA-Tests liegt in der signifikanten Reduktion der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ein schon metastasiertes Stadium aufweisen. Wie Daten der ERSPC-Studie zeigen, konnte der Anteil metastasierter Tumoren in der Screening-Gruppe auf 0,6 % gesenkt werden, im Gegensatz zu 25 % in der Ära vor Einsatz des Screenings und 18 % im Non-Screening-Arm [17].

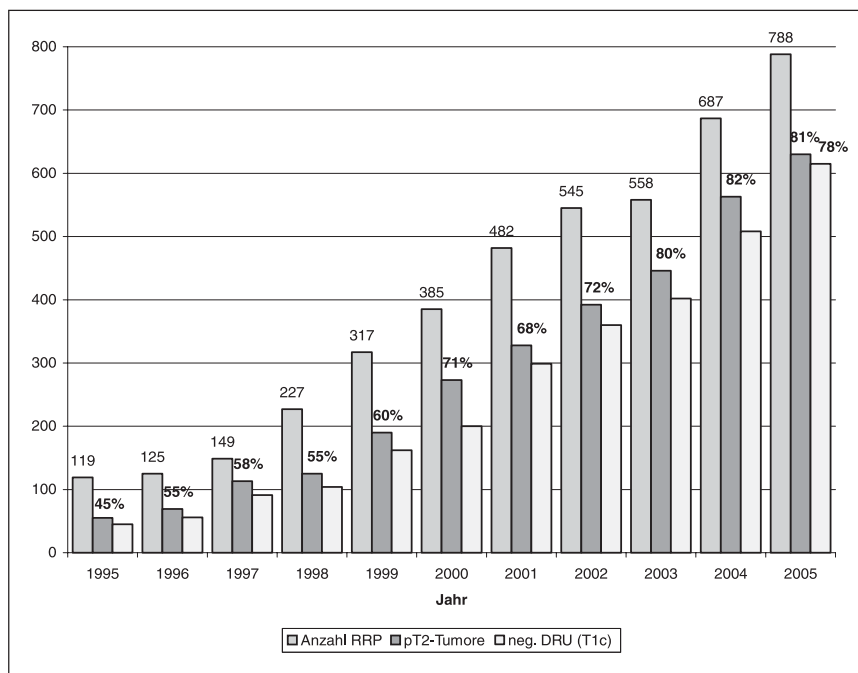


Abbildung 2: Darstellung der Fallzahlen und Stadienmigration der prostatektomierten Patienten anhand des Patientengutes des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in der letzten Dekade (n = 4382).

Die hohe Empfindlichkeit des PSA-Tests hat wiederum die folgende Problematik: Angesichts der hohen Karzinomprävalenz bei Männern ab der 5. Lebensdekade [6] besteht die theoretische Gefahr der Detektion und Therapie von Tumoren, welche unbehandelt keinen Einfluß auf die Lebenserwartung betroffener Männer haben. In einer Serie von 4 Publikationen wurde über den natürlichen Krankheitsverlauf von 223 Patienten mit frühem Tumorstadium ohne kurative Therapie in Schweden berichtet [24]. In der Tat konnte innerhalb der ersten 15 Jahre ein überwiegend indolenter Krankheitsverlauf beobachtet werden. Betrachtet man jedoch die vor 25 Jahren eingeschlossenen Patienten

dieser Studie, so fällt auf, daß über 50 % der Patienten älter als 70 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung war; über 70 % der Tumoren wurde zufällig, z. B. im Rahmen der operativen Therapie der gutartigen Prostatavergrößerung entdeckt. All dies sind Kriterien für Erkrankungen, welche nach heutigen Bewertungsmaßstäben nicht durch definitive Therapie z. B. radikale Prostatektomie, sondern eher durch abwartende Strategie behandelt werden würden. Somit ist die Übertragbarkeit dieser Beobachtungen auf heutige, über das PSA entdeckte Tumoren nicht möglich. Umso erstaunlicher war jedoch die Beobachtung, daß im weiteren Verlauf (> 15 Jahre nach Diagnose) der schwedischen Studie einheitlich ein Anstieg der Tumorprogressionsrate (55 % auf 64 %), Metastasierungshäufigkeit (23 % auf 49 %) sowie der Ursachen-spezifischen Sterblichkeit (21 % auf 45 %) zu beobachten war. In einer ähnlichen US-amerikanischen Untersuchung beobachteten Albertsen und Kollegen 767 Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 15 Jahren ohne kurative Therapie [25]. Hier zeigte sich bei schlechter Tumordifferenzierung im Biopsiematerial zum Zeitpunkt der Diagnose (Gleason-Score  $\geq 7$ ) ein dramatischer Anstieg der Ursachen-spezifischen Mortalität auf bis zu 87 %.

Diese Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten deuten darauf hin, daß jüngere Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre sowie solche mit „high-grade“ (= Gleason 7) Tumoren von einer PSA-gestützten Früherkennung sowie rechtzeitigen Lokaltherapie profitieren, was aktuelle Behandlungsstrategien durch PSA entdeckter Tumoren berücksichtigen.

Diese Schlußfolgerung wird auch von Ergebnissen einer prospektiv randomisierten Studie gestützt, bei der ein Überlebensvorteil 347 radikal prostatektomierter Patienten gegenüber einer Patientengruppe (n = 348) ohne kurative Therapie (Beobachtungsarm) objektiviert werden konnte [26]. Für alle 3 Endpunkte lokale Progression, systemische Metastasierung und Prostatakarzinom-bedingte Sterblichkeit zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der operierten Patienten 10 Jahre nach Therapie.

### **Die radikale Prostatektomie beim PSA-detektierten Prostatakarzinom: Behandeln wir die richtigen Patienten?**

Um das Risiko der Übertherapie klinisch irrelevanter Tumoren durch radikale Prostatektomie evaluieren zu können, gelang in den 1990er Jahren die Etablierung einer Definition insignifikanter, nicht therapierelevanter Prostatakarzinome auf der Basis histopathologischer Tumorcharakteristika. Nach Definition werden Prostatakarzinome mit einem Tumolvolumen  $< 0,5 \text{ cm}^3$  sowie fehlender schlechter Differenzierung (Gleason Grad  $\leq 7$ ) als insignifikant bezeichnet [27, 28]. Diese Definition ermöglicht es, im retrospektiven Ansatz die Quote insignifikanter Prostatakarzinome im Prostatektomiekollektiv zu quantifizieren und somit das Risiko der Übertherapie zu objektivieren. Trotz steigender Patientenzahl sowie Stadienmigration liegt die Rate der „insignifikanten“ Prostatakarzinome im Prostatektomiekollektiv des Universitätskrankenhauses Hamburg-

Eppendorf zwischen 1995 und 2004 interessanterweise konstant unter 10 % [17]. Auch in den Screening-intensiveren Regionen Nordamerikas übersteigt die Rate insignifikanter Tumoren nach Prostatektomie selten 20 % [29, 30]. Diese Beobachtungen geben Hinweise darauf, daß der Einsatz der PSA-Diagnostik sowie die Anwendung etablierter Biopsieschemata überwiegend signifikante Karzinome aufspürt, welche richtigerweise einer definitiven Therapie zugeführt werden sollten.

Die histopathologische Charakterisierung insignifikanter Prostatakarzinome ermöglichte des Weiteren die Erstellung statistischer Vorhersagemodelle (Nomogramme) anhand prätherapeutischer Parameter. Durch Integration klinischer Variablen (PSA-Wert, Tastbefund, Gleason-Grad der Biopsie etc.) kann damit ein insignifikanter Tumor mit einer 79 %igen Genauigkeit vorhergesagt werden [31]. Solche Nomogramme finden als Entscheidungshilfen in der individuellen Beratung von Patienten mit gesichertem Tumor breiten Einsatz. Neuartige molekulare Marker befinden sich derzeit in der wissenschaftlichen Überprüfung, um die Präzision der Vorhersage insignifikanter Prostatakarzinome zu optimieren und somit die Rate insignifikanter Karzinome im Prostatektomiekollektiv weiter senken zu können.

### **Die PSA-Messung – vom Früherkennungsmarker zum Screeningtest?**

Unbeantwortet bleibt jedoch bisher die Frage, ob durch Einsatz von PSA-gestützten Screeningstrategien mit konsekutiver definitiver Therapie einer Vielzahl von Patienten auch die Prostatakarzinom-spezifische Sterblichkeit einer Population signifikant gesenkt werden kann, was den flächendeckenden Einsatz des PSA als Screeningtest auch in Europa rechtfertigen würde.

Seit 1991 wird in den Vereinigten Staaten ein jährlicher Abfall der Prostatakarzinom-bedingten Mortalitätsrate von 4,3 % beobachtet [5] (Abbildung 1). Da jedoch ein ähnlicher Trend auch in den weit weniger Screening-intensiven europäischen Staaten zu verzeichnen ist [32], bleibt die Interpretation unklar. Es zeichnet sich jedoch eine vergleichsweise stärker ausgeprägte Senkung der Ursachen-spezifischen Mortalität in den Screeningregionen ab.

Eine der bisher größten Screeningstudien Europas wurde in den 1990er Jahren in Österreich initiiert [33]. Dabei wurde im Bundesland Tirol allen Männern zwischen 45 und 75 Jahren der PSA-Test kostenlos angeboten. Im Vergleich zur restlichen Alpenrepublik, in denen kein PSA-Screening erfolgte, zeigte sich in Tirol in der folgenden Dekade eine deutlich geringere Prostatakarzinom-spezifische Mortalität. Da es sich jedoch hierbei um keine randomisierte Studie handelt, bleibt der ursächliche Zusammenhang unklar. Daten einer randomisierten Screeningstudie wurde aus der Provinz Quebec in Kanada berichtet [34]. Hier zeigte sich im Arm der Screeningpatienten eine 62 %ige Reduktion der Karzinom-spezifischen Mortalität.

Neben dem PSA-Effekt werden auch verbesserte Therapiemodalitäten lokal fortgeschrittener und vor allem metastasierter Tumore diskutiert, die ebenfalls das Ursachen-spezifische Überleben verbessern. Angesichts

des langsamen Tumorwachstums, des langen Krankheitsverlaufes im Falle einer progredienten Erkrankung sowie der fehlenden Vergleichsmöglichkeit randomisierter Studien erscheint die Beantwortung der Frage, ob der Einsatz von PSA-basierten Screeningstrategien die Prostatakarzinom bedingte Sterblichkeit zu senken vermag, derzeit nicht möglich. Nach Schätzungen der ERSPC werden zuverlässige Angaben dazu ab 2009 erwartet.

## Zusammenfassung

Seit 1993 wird der Einsatz des PSA-Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms offiziell empfohlen. Aufgrund der hohen Sensitivität im Niedrigbereich konnte ein Trend zugunsten von Frühstadien (Stadienmigration) sowie das Verschwinden metastasierter Erkrankungen in den Screening-intensiven Regionen Nordamerikas, später auch in Nordeuropa beobachtet werden. Die definitive Therapie lokalisierter Prostatakarzinome ermöglicht gute Aussichten auf Heilung bei geringer Therapie-spezifischer Morbidität, was vor der PSA-Ära, wo Karzinome durch Tastbefund oder Beschwerden entdeckt wurden, nur selten gegeben war.

Aufgrund seiner unzureichenden Spezifität erfüllt der PSA-Test die Anforderungen an einen zweckmäßigen Screeningparameter nur partiell. Ein idealer Test sollte eine hohe Diskriminierungskapazität gesunder von kranken Patienten haben, um die diagnostische Aufarbeitung falsch positiver Männer und der damit verbundenen individuellen sowie finanziellen Belastungen zu vermeiden.

Der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms bleibt bis heute unklar, was das theoretische Risiko der Übertherapie neu entdeckter Karzinome beinhaltet. Prospektive randomisierte Studien konnten jedoch zeigen, daß radikal prostatektomierte Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne definitive Therapie haben. Zudem deutet die geringe Rate der insignifikanten Prostatakarzinome im Kollektiv der Prostatektomiepatienten großer Kliniken darauf hin, daß überwiegend klinisch relevante Karzinome durch PSA-Test und Biopsie entdeckt und folglich operiert werden.

Zur Vermeidung der Übertherapie sollte die statistische Lebenserwartung betroffener Patienten berücksichtigt werden. Diese sollte mehr als 10 Jahre betragen. Vorschlagomogramme, die das Risiko eines Therapieversagens oder die Wahrscheinlichkeit eines insignifikanten Prostatakarzinoms präzisieren, stellen zudem wertvolle Entscheidungshilfen im Rahmen der Patientenberatung dar.

Global wird eine beschleunigte Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität überall dort beobachtet, wo PSA flächendeckend zur Früherkennung eingesetzt wird. Ein wissenschaftlich eindeutiger Beleg über den ursächlichen Zusammenhang dieser Beobachtung steht jedoch aus. Prospektiv, randomisierte Studien in Nordamerika sowie Europa prognostizieren zuverlässige Erkenntnisse darüber ab 2008.

## Literatur:

1. <http://www.cancer.org/docroot/home.asp>
2. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98: 268–73.
3. Andriole GL, Reding D, Hayes RB, Prorok PC, Gohagan JK. The prostate, lung, colon, and ovarian (PLCO) cancer screening trial: Status and promise. *Urol Oncol* 2004; 22: 358–61.
4. Jemal A, Ward E, Wu X, Martin HJ, McLaughlin CC, Thun MJ. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 590–5.
5. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8–29.
6. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439–43.
7. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 825–33.
8. Palisaar J, Eggert T, Graefen M, Haese A, Huland H. [Transrectal ultrasound-guided punch biopsies of the prostate. Indication, technique, results, and complications]. *Urologe A* 2003; 42: 1188–95.
9. Stamey TA, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine, E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
10. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57: 83–90.
11. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988; 12: 29–38.
12. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
13. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452–5.
14. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998; 159: 899–903.
15. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66–70.
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948–54.
17. Makinen T, Tammela TL, Hakama M, Stenman UH, Rannikko S, Aro J, et al. Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2435–9.
18. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 74–8.
19. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–34.
20. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850–7.
21. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Huland E, Haese A, et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 155–61.
22. Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Fernandez S, et al. [Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Results of a patient survey]. *Urologe A* 2001; 40: 102–6.
23. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2772–80.

24. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713–9.
25. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975–80.
26. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977–84.
27. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (3, Suppl): 933–8.
28. Lerner SE, Seay TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Barrett D, Zincke H. Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage T1c): an interim analysis. *J Urol* 1996; 155: 821–6.
29. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol* 1998; 160: 2412–7.
30. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol* 1997; 157: 2212–8.
31. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003; 170: 1792–7.
32. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; 355: 1788–9.
33. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–24.
34. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83–91.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)