

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO
Band 4

Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven.

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
www.dgho.de
info@dgho.de

Autor:

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie e. V.

Prostatakarzinom

Beteiligte Experten: Carsten Bokemeyer, Axel Heidenreich, Reinhold M. Schaefer

Inhaltsverzeichnis

1. Bedarf
 1. Epidemiologie
 2. Risikofaktoren
2. Grundlagen
 1. Pathogenese
 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose
 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose
 4. Methoden der Früherkennung
 1. Digitale Rektale Untersuchung (DRU)
 2. Prostata-Spezifisches Antigen (PSA)
 3. Bildgebende Verfahren
3. Status der Früherkennung in Deutschland
4. Ergebnisse der Früherkennung
 1. Nutzen
 1. Inzidenz
 2. Krebspezifische Mortalität
 3. Gesamtmortalität
 4. Morbidität
 2. Risiken
 1. Belastungen durch die Untersuchung
 2. Überdiagnostik
 3. Übertherapie
 3. Numbers Needed to Screen
5. Risiko-adaptierte Früherkennung
 1. Personen mit hohem Risiko
 2. Personen mit niedrigem Risiko
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen
7. Literatur
8. Adressen der Experten

1. Bedarf

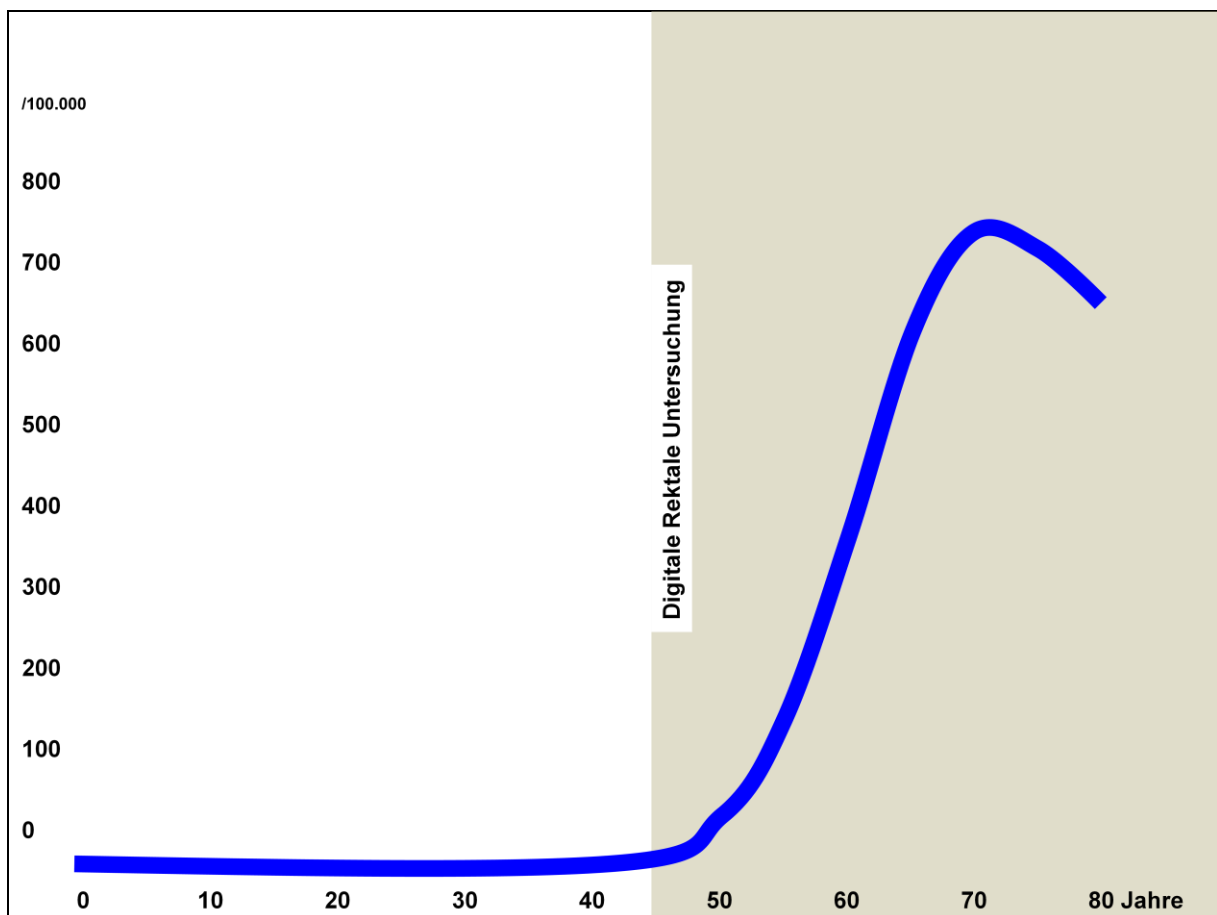
1.1. Epidemiologie

Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [8]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Mortalität ist seit der Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken [8]. Der Rückgang der krebsspezifischen Mortalität korreliert zeitlich mit der breiten Anwendung des PSA-Tests, aber auch mit der Verfügbarkeit und Anwendung multimodaler Therapie.

Graphisch sind die altersspezifischen Erkrankungsraten und das aktuelle Früherkennungsprogramm in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten beim Prostatakarzinom [8] und Früherkennungsprogramm



1. 2. Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [2, 3, 10]:

- zunehmendes Alter
- Afroamerikaner
- hereditär
 - positive Familienanamnese
 - Träger von BRCA1- und BRCA2-Mutationen
- hohe Aufnahme von Vitamin E

2. Grundlagen

2. 1. Pathogenese

Histologisch handelt es sich bei über 98% der Patienten um Adenokarzinome. Prostatakarzinome sind androgensensitiv, die Tumorzellen exprimieren Androgenrezeptoren. Die Zeitspanne zwischen dem ersten Nachweis histologischer Veränderungen und dem Auftreten klinischer Symptome beträgt mehrere Jahre. Unterschiedliche mathematische Modelle berechnen diese Zeitspanne (sojourn time) zwischen 9,4 und 15,9 Jahren [7].

2. 2. Korrelation zwischen Krankheitsstadium und Prognose

Die Prognose des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms ist stadienabhängig. Heilungsraten sind am höchsten bei Männern mit niedriger Tumorlast und lokal begrenztem Tumor. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom liegt die krebsspezifische Überlebensrate nach 10 Jahren bei 90-97% [1, 2, 10].

2. 3. Einfluss neuer Therapieverfahren auf die Prognose

Eine wesentliche therapeutische Innovation der letzten 20 Jahre war die Einführung verschiedener Formen der Bestrahlung in die Erstlinientherapie. Neue Operationstechniken reduzieren die Rate belastender Langzeitnebenwirkungen. Die Innovationen in der lokalen Therapie ermöglichen dem Patienten eine Wahl zwischen verschiedenen Verfahren, haben die Prognose aber nicht verbessert [2, 10].

Eine weitere Veränderung war die Einführung und breite Anwendung langdauernder antiandrogener Therapie in der primären, der adjuvanten und der palliativen Therapie. Randomisierte Studien zum Einsatz der antiandrogenen Therapie in den verschiedenen Indikationen zeigen jeweils signifikante Verbesserung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [2, 3, 10].

2. 4. Methoden der Früherkennung

Die lange Vorlaufzeit zwischen ersten histologischen Veränderungen und klinischer Symptomatik eröffnet die Chance zur Früherkennung.

2. 4. 1. Ärztliche Tastuntersuchung (Digitale Rektale Untersuchung (DRU))

In der dorsalen Peripherie der Prostata lokalisierte Tumore können durch eine digitale rektale Untersuchung (DRU) entdeckt werden. Ein wesentlicher Teil der Tumore in kurativ behandelbaren Stadien wird aber durch die Palpation nicht erfasst [10]. Eine Metaanalyse von 2003 hat für die DRU eine Sensitivität von 53,2% und eine Spezifität von 83,6% für den Nachweis eines Prostatakarzinoms errechnet [16]. Eine frühere Metaanalyse mit stringenterer Auswahl aussagekräftiger Studien hatte eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 97% errechnet [13].

Prospektive randomisierte klinische Studien haben die PSA-Testung mit der DRU kombiniert. In der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) triggerte ein PSA Wert ≥ 3.0 ng/ml die Durchführung einer DRU [23]. In Männern mit erhöhten PSA Werten beim initialen Screening lag der positive prädiktive Wert einer verdächtigen DRU bei 48,6% im Vergleich zu 22,4% für Männer mit einer normalen DRU [9]. Der prädiktive Wert nahm bei Folgeuntersuchungen ab. DRU hat das Potenzial zur Begrenzung invasiver Überdiagnostik. Gezielte randomisierte Studien mit diesem Endpunkt fehlen.

Die aktualisierte S3-Leitlinie von 2013 zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms hat die Stärke der Empfehlung zum Einsatz der DRU in der Früherkennung gegenüber der Version von 2009 von ‚soll‘ auf ‚sollte‘ herabgestuft [2].

2. 4. 2. Prostata-Spezifisches Antigen (PSA)

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die von den Epithelzellen der Prostata produziert wird. Die quantitative PSA-Bestimmung ist ein geeigneter Parameter für die Überwachung von Patienten mit Prostatakrebs. Die Tests sind nicht standardisiert. Ergebnisse variieren zwischen den verschiedenen Testverfahren.

Über mehr als 20 Jahre wurde die PSA-Testung inzwischen zur Früherkennung bei asymptomatischen Männern eingesetzt. Der PSA-Wert ist ein kontinuierlicher Parameter. Seine Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung hängt von der Definition der Schwellenwerte ab [10]. Bei PSA-Schwellenwerten von 3, 4 bzw. 5 ng/ml liegen die Schätzungen zur Sensitivität bei 59%, 44% bzw. 33%, die Spezifität bei 87%, 92% bzw. 95% [12]. Schwellenwerte in den prospektiven, randomisierten, klinischen Studien lagen bei 3 bzw. 4 ng/ml [1, 23].

Die Spezifität des Tests sinkt mit dem Alter. Eine Berechnung des Quotienten aus freiem und gesamtem PSA kann die Spezifität bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml erhöhen. Andere Methoden sind die Quantifizierung des PSA-Anstiegs im intraindividuellen Vergleich oder der PSA-Verdopplungszeit auf der Basis fester Messintervalle. Diese beiden Berechnungsmethoden haben einen höheren prädiktiven Wert zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms als Einzelmessungen. Allerdings sind sie nicht in prospektiven, randomisierten klinischen Studien validiert. Eine Metaanalyse der bisher verfügbaren Daten zur PSA-Verdopplungszeit als Parameter der Früherkennung zeigte keine positive Korrelation zur Detektion von Prostatakarzinomen [18, 25].

2. 4. 3. Bildgebende Verfahren

Der transrektale Ultraschall (transrectal ultrasound (TRUS)) mit Hochfrequenzschallköpfen und die TRUS-gesteuerte Biopsie sind ergänzende Verfahren zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Zu den ergänzenden Verfahren gehört auch die Magnetresonanztomographie. Sie wird empfohlen, wenn trotz TRUS-gesteuerter, negativer Biopsie weiterhin der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms besteht [10].

3. Status der Früherkennung in Deutschland

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebs - Früherkennung für Männer gehört

- jährliche, digitale rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr.

Die Kosten für eine PSA-Testung sind vom Betroffenen selbst zu tragen.

4. Ergebnisse der Früherkennung

Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

Tabelle 1: Früherkennung des Prostatakarzinoms – Einzelstudien

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Prostatakarzinom ² (HR ³)	PK Mortalität ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Andriole, 2009 [2]	männlich, 55 – 74 Jahre	Beobachtung	DRU + PSA ⁶ alle 4 Jahre	76.693	6,1 vs 7,4 ^{7, 12}	1,09 ⁹ n. s. ⁸	n. s.
Schröder, 2009, 2012 [23, 24]	männlich, 55 – 69 Jahre	Beobachtung	PSA ⁷ alle 4 Jahre	162.243	4,8 vs 8,2 ¹¹	0,80 ⁹ p = 0,04	n. s.
Hugusson, 2010 [14]	männlich, 50 – 64 Jahre	Beobachtung	PSA alle 2 Jahre	20.000	8,2 vs 12,7 ¹² p < 0,0001	0,56 p = 0,002	n. s.
Sandblom, 2011 [22]	männlich, 50 – 69 Jahre	Beobachtung	DRU + PSA alle 3 Jahre	1.494	3,9 vs 5,7 ¹³	n.s.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² Prostatakarzinom – kumulative Inzidenz; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PK-Mortalität – Prostatakrebspezifische Mortalität; ⁵ ÜL – Gesamtmortalität; ⁶ Neue Methode: PSA – Prostata – spezifisches Antigen, DRU – Digitale Rektale Untersuchung; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ Hazard Ratio für Kontrolle, Hazard Ratio für Neue Methode; ¹⁰ nach 7 Jahren; ¹¹ nach 9 Jahren; ¹² nach 14 Jahren; ¹³ nach 20 Jahren;

4. 1. Nutzen

Randomisierte klinische Studien zu DRU und PSA Testung sind in Nordamerika und Europa seit den frühen 1980ern durchgeführt. Die Zahl von Metaanalysen und von Übersichtsartikeln ist viel höher als die Zahl qualitativ hochwertiger klinischer Studien. Eine Darstellung einzelner Studienergebnisse findet sich in [Tabelle 1](#). Die Schlussfolgerungen aus den Studiendaten sind allerdings unterschiedlich, vor allem aufgrund unterschiedlicher Interpretation der Einschlusskriterien, des Studiendesigns und methodischer Kriterien zur Beurteilung der Studienqualität [2, 5, 10, 15, 17, 26]. Daten der aktuellen Metaanalyse der Cochrane Collaboration sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Früherkennung des Prostatakarzinoms - Metaanalyse[15]

Parameter	N	Vergleich der Häufigkeiten		Relatives Risiko	Konfidenzintervall
		Kontrolle	Screening		
Prostatakarzinom diagnostiziert	294.856	68/1.000	88/1.000	1,3	1,02 – 1,65
Lokalisierte Erkrankung (T1/2, N0, M0)	247.954	6/100	10/100	1,79	1,19 – 2,7
Fortgeschrittene Erkrankung (T3/4, N1, M1)	247.954	11/1.000	9/1.000	0,8	0,73 – 0,87
Krebsspezifische Mortalität	341.342	7/100	7/100	1	0,86 – 1,17
Gesamtmortalität	294.856	21/100	21/100	1	0,96 – 1,03

Diese Metaanalyse beruht auf 5 randomisierten oder quasi-randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 341.342 Teilnehmern im Alter von 45-80 Jahren und Nachbeobachtungszeiten von 7-20 Jahren [15].

In der größten Studie, der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), wurden 82,2% der Männer in der Früherkennungsgruppe mindestens einmal untersucht [23]. In der zweitgrößten Studie, dem nordamerikanischen US Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) lag die Compliance bei 85% für die PSA-Testung und bei 86% für die DRU [2].

4. 1. 1. Inzidenz

In allen Studien steigt die Rate von Prostatakarzinomen durch die Früherkennung. In der ERSPC lag die Inzidenz neu diagnostizierter Karzinome bei 4,8% in der Kontroll- und bei 8,2% in der Früherkennungsgruppe [23]. In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration stieg die Detektionsrate um 30%, von 68/100.000 auf 88/1.000 Männer [15]. Der größte Anstieg fand sich jeweils in der Gruppe von Patienten mit lokalisierter Erkrankung (T1/2 und N0 und M0). Der relative Anteil von Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3/4 und/oder N1 und/oder M1) war signifikant niedriger in der Früherkennungs- verglichen mit der Kontrollgruppe (RR 0,80, 95% KI 0,73-0,87).

4. 1. 2. Krebspezifische Mortalität

In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration zeigte sich keine Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität [15]. Die ERSPC war die einzige der fünf ausgewerteten Studien, in der eine signifikante Reduktion der krebspezifischen Mortalität um 20% (RR 0,80; KI 0,65-0,98, p=0,04) in der vorher definierten Subgruppe von Männern im Alter zwischen 55-69 Jahren auftrat [23]. In der zeitgleich publizierten PLCO Studie fand sich kein Vorteil der Früherkennung, siehe [2].

Die Interpretation der Daten aller, auch in die Metaanalysen aufgenommen, Studien wird erschwert durch relevante Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Altersgruppen, die Definition der PSA-Grenzen und durch die Screening-Intervalle. In der ERSPC- und in der PLCO-Studie wurden PSA-Tests auch in den Kontrollgruppen durchgeführt. Die „Verunreinigungsrate“ wurde in der ERSCP Studie auf 30,7% geschätzt [21]. In der PLCO-Studie war bei 45% der Teilnehmer ein PSA-Test in den drei Jahren vor der Randomisierung, und bis zum 6.Jahr der Studie bei 52% der Männer in der Kontrollgruppe durchgeführt worden [2].

4.1. 3. Gesamtmortalität

Früherkennung mittels PSA und DRU hat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität [2, 15, 23].

4. 1. 4. Morbidität

Die Intensität multimodaler Behandlung ist stadienabhängig. Patienten in fortgeschrittenen Stadien sterben möglicherweise nicht am Prostatakrebs, benötigen aber intensivere Behandlung zur Kontrolle der malignen Erkrankung durch z. B. radikale Prostatektomie plus Lymphadenektomie statt alleiniger radikaler Prostatektomie, Bestrahlung mit Einschluss der Lymphabflusswege statt fokussierter Bestrahlung oder Brachytherapie, längerfristige antiandrogene Behandlung in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation [2, 3, 10]. Die durch die Früherkennung erreichte Stadienverschiebung zu einer höheren Detektionsrate lokalisierter Karzinome kann die Therapie-assoziierte Morbidität reduzieren. Allerdings gibt es keine Daten neuerer Studien mit den heute gültigen multimodalen Therapien zur Validierung dieser Annahme.

4. 2. Risiken

4. 2. 1. Belastungen durch die Untersuchung

Die Belastung der Männer durch die Früherkennungsuntersuchungen ist gering. Die PLCO-Studie hat die mit der Blutentnahme für die PSA Testung assoziierten Komplikationen für den Patienten quantifiziert [2]. Bei 26,2/10.000 Untersuchungen wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert: Schwindelgefühl, Hauteinblutung, Hämatom, Kollaps. Für die DRU wurden bei insgesamt 0,3/10.000 Untersuchungen Komplikationen wie Blutung oder Schmerzen dokumentiert.

Die große Mehrzahl der Biopsiekomplikationen ist nicht interventionsbedürftig. Als Folge von Biopsien zur Abklärung erhöhter PSA-Werte hat die ERSPC die Raten von Personen mit Hämaturie über länger als 3 Tage und von Hämatospermie erfasst. Sie lagen bei 22,6% bzw. 50,4% [19]. Schwerere Komplikationen traten seltener auf. 3,5% der Studienteilnehmer entwickelten Fieber nach der Biopsie, 0,4% hatten einen Harnverhalt, bei 0,5% war eine Hospitalisierung erforderlich. In der PLCO-Studie traten schwere Komplikationen bei 68/10.000 diagnostischen Eingriffen zur Abklärung erhöhter PSA Werte auf [2].

4. 2. 2. Überdiagnostik

Überdiagnostik und Übertherapie sind wahrscheinlich die wichtigsten negativen Folgen der Früherkennungsmaßnahmen zum Prostatakarzinom. Die Rate der klinisch insignifikanten Malignome ist deutlich höher als bei den Früherkennungsprogrammen zum Mamma-, Kolorektal- oder Zervixkarzinom [23]. Ein Teil der durch die Früherkennung entdeckten Prostatakarzinome wird nicht zum Tod des Patienten führen. Die Schätzungen zur Überdiagnostik schwanken erheblich, auch abhängig von den jeweils angewandten Definitionen. Auf der Basis der SEER-Datenbank und der PLCO-Studiendaten wurde der Anteil überdiagnostizierter Karzinome in den USA auf 23-42% geschätzt [7]. Hier wurde ein PSA Schwellenwert von 4 ng/ml angesetzt. Die ERSPC hatte einen Schwellenwert von 3 ng/ml definiert. Mit unterschiedlichen Methoden wurde die Rate überdiagnostizierter Prostatakarzinome mit 54-66% berechnet [6, 7, 20].

Ein mathematisches Modell auf der Basis der ERSPC-Daten hat Überdiagnostik und Übertherapie bei 45/1.000 untersuchten Männern und einen Verlust von 1.134 Prostatakrebs-freien Lebensjahren durch die Früherkennung berechnet [11].

4. 2. 3. Übertherapie

Überdiagnostik kann zu Übertherapie führen. In frühen Stadien des Prostatakarzinoms bestehen heute unterschiedliche, prognostisch gleichwertige Behandlungsstrategien [2, 3, 10]. Sie reichen von Abwarten über aktive Überwachung (Active Surveillance) zu radikaler Prostatektomie oder strahlentherapeutischen Maßnahmen. Die Mehrzahl der Prostatakarzinompatienten mit niedrigem Progressionsrisiko verstirbt aus anderer Ursache, bevor die maligne Grundkrankheit symptomatisch wird [4]. Kurzfristige Risiken einer Übertherapie in Form einer radikalen Prostatektomie liegen in der Belastung durch die Operation selbst, dem Blutungsrisiko während der Operation, infektiösen Komplikationen und Verletzung des Rektums. Die am stärksten belastenden Langzeitriskien sind erektile Dysfunktion, Urethrastrikturen und Inkontinenz. Häufige frühzeitig auftretende Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind Dysurie, Stuhlnunregelmäßigkeit und Diarrhoe. Art und Intensität dieser Nebenwirkungen hängen auch von der gewählten Bestrahlungsform ab, d. h. perkutan mit Linearbeschleuniger oder als interstitielle Brachytherapie. Die am stärksten belastenden Langzeitriskien der Bestrahlung sind erektile Dysfunktion, rektale Blutung und Urethrastrikturen. Ionisierende Bestrahlung kann das Risiko für die Entstehung von Zweitneoplasien steigern.

Übertherapie kann auch endokrine Behandlung mit Androgensuppression beinhalten. Typische Nebenwirkungen dieser medikamentösen Tumorthherapie sind metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankung, Gynäkomastie, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Fatigue, Stimmungsschwankungen, Osteoporose und Anämie.

4. 3. Numbers Needed to Screen

Die Berechnungen zur Anzahl asymptomatischer Männer, die zur Verhinderung eines krebsspezifischen Todesfalles untersucht werden müssen, schwanken erheblich. In der ERSPC wurde die erforderliche Zahl mit 1.410 Männern beziffert. Ein anderes mathematisches Modell auf der Basis der ERSPC Daten schätzt die Zahl verhinderter krebsspezifischer Todesfälle auf 9 von 1.000 Männern, die zwischen dem 55. und dem 69. Lebensjahr jährlich am Screening teilnehmen. Die Zahl gewonnener Lebensjahre wurde mit 73/1.000 Männer berechnet [11].

5. Risiko-adaptierte Früherkennung

Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebsfrüherkennung für Männer gehört nur die DRU ab dem 45. Lebensjahr. Darüber hinaus gehende Empfehlungen von Fachgesellschaften variieren. Die aktuelle, deutsche „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ empfiehlt, dass alle „Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden sollen. Sie sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken.“ [2] Die europäischen Urologen empfehlen die Bestimmung eines PSA-Basiswertes und darauf basierend eine stratifizierte Früherkennung [10].

5. 1. Personen mit hohem Risiko

Die Erforschung der molekularen Grundlagen genetischer Prädisposition hat beim Prostatakarzinom bisher nicht zur Identifikation prädiktiver genetischer Aberrationen geführt. Entsprechend gibt es bisher keine Empfehlungen für das Screening von Hochrisikopersonen auf der Basis molekularbiologischer Testung.

Die Identifikation von Männern mit hohem Risiko beruht zurzeit ausschließlich auf der Analyse der Familienanamnese. Die aktuelle deutsche S3 Leitlinie empfiehlt in genetisch belasteten Familien, die Früherkennung im Alter von 40 Jahren zu beginnen [2].

Der aktuelle Konsens der Europäischen Gesellschaft für Urologie empfiehlt die Bestimmung eines PSA-Basiswertes im Alter von 40-45 Jahren, um in Abhängigkeit von der Höhe der PSA-Serumkonzentration eine risikoadaptierte Früherkennung zu betreiben [10]. Ist der Basis-PSA-Wert >1.0 ng/ml gelegen, deutet diese Serumkonzentration auf ein erhöhtes Erkrankungs-, Metastasierungs- und tumorspezifisches Sterberisiko hin, so dass engmaschige Vorsorgeintervalle mit frühzeitiger TRUS-gesteuerter Biopsie empfohlen werden. Daten prospektiv randomisierter, klinischer Studien zur Validierung der Empfehlung für die Erhebung eines PSA-Basiswertes und bezüglich der Kontrollintervalle liegen bisher nicht vor.

5. 2. Personen mit niedrigem Risiko

Das Alter der in die Früherkennungsstudien eingeschlossenen Männer lag bei 45-80 Jahren. Die meisten Daten gibt es für Männer zwischen 55 und 69 Jahren. In der ERSPC- und in der Göteborg-Studie zeigte sich ein positiver Effekt des Screenings nur für Männer bis zum 65. Lebensjahr [14, 23].

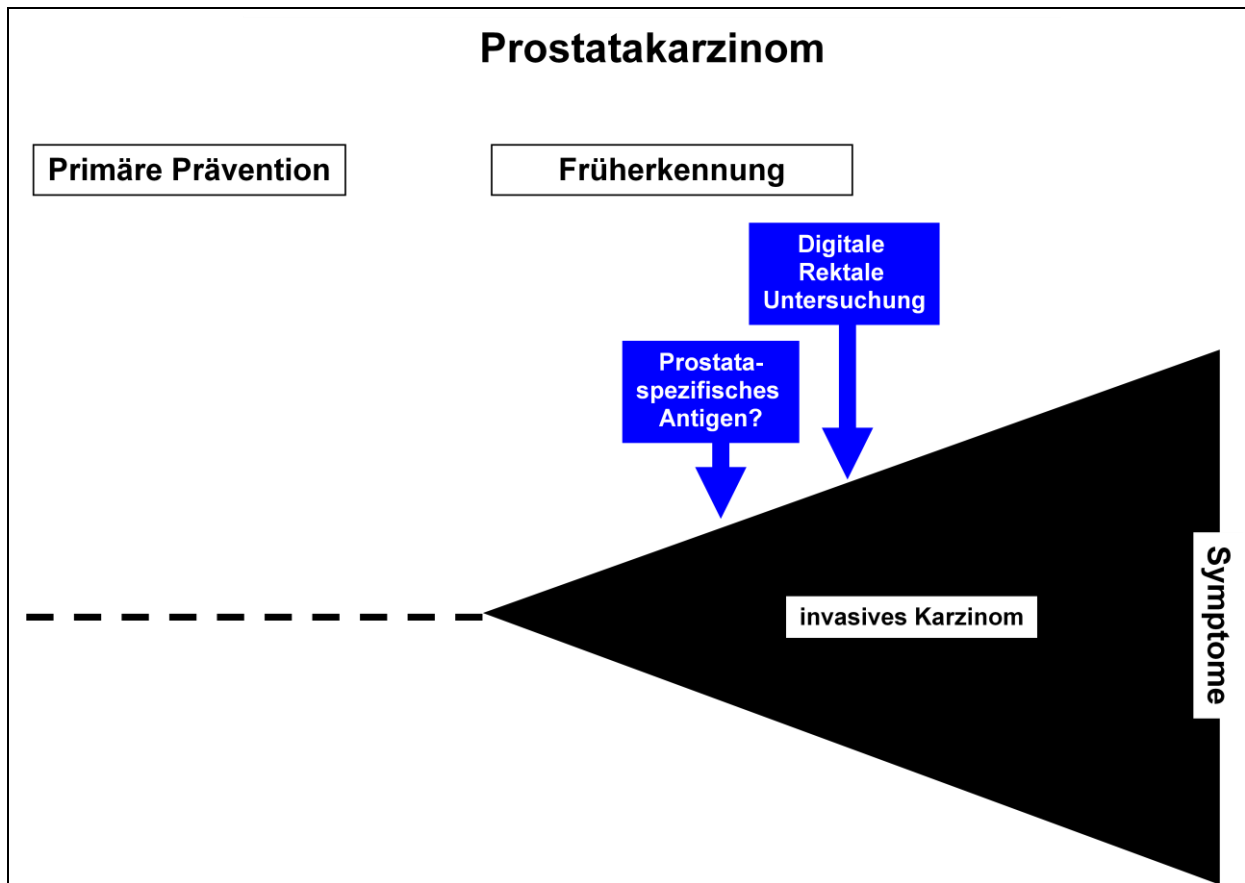
Männer mit einem PSA-Basiswert <1.0 ng/ml im Alter von 40-45 Jahren, mit einem PSA-Wert $<2,0$ ng/ml im Alter von 60 Jahren und/oder einem PSA-Wert $<3,0$ ng/ml im Alter von 75 Jahren haben ein sehr geringes Risiko, an einem klinisch relevanten Prostatakarzinom zu erkranken [10]. Diesen Personen werden lange Kontrollintervalle empfohlen. Daten prospektiver Studien zur exakten Rate von Intervallkarzinomen und zur Länge der Intervalle liegen nicht vor.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

- Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes.
- Die krebsspezifische Mortalität ist seit den 1990ern kontinuierlich gesunken.
- Früherkennung mithilfe des PSA Tests steigert die Detektionsrate.
- In Metaanalysen werden die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität durch die Früherkennungsmaßnahmen nicht signifikant gesenkt. Allerdings waren Design und Durchführung der ausgewerteten Studien sehr unterschiedlich, was zu einer kontroversen Bewertung der Ergebnisse führt.
- Ein Risiko-adaptiertes Konzept ist die Stratifikation von Früherkennung anhand der Bestimmung des individuellen PSA-Basiswertes.
- Risiken der PSA-Früherkennung sind Überdiagnostik und Übertherapie. Sie wirken sich beim Prostatakarzinom stärker als bei anderen Krebsfrüherkennungsprogrammen aus.

Der Status der Früherkennung beim Prostatakarzinom ist graphisch in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Früherkennung beim Prostatakarzinom



7. Literatur

1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-1319m 2009. DOI:10.1056/NEJMoa0810696
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf
3. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
4. Brooks DD, Wolf A, Smith RA et al.: Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc* 102:423-429, 2010. PMID:20533778
5. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al.: Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341:c4543, 2010. DOI:10.1136/bmj.c4543
6. Draisma G , Boer R , Otto SJ , et al.: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:868–878, 2003. DOI: 10.1093/jnci/95.12.868
7. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al.: Lead times and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 101:374-383, 2009. DOI: 10.1093/jnci/djp001
8. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
9. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S et al.: The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 54:581-588, 2008. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.03.104
10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: [EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer.](#) *Eur Urol* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. 10.1016/j.eururo.2013.11.002
11. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, et al.: Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 367:595-605, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1201637
12. Holmström B, Johansson M, Bergh A et al.: Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 339:b3537, 2009. DOI: 10.1136/bmj.b3537
13. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC.: The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 16:621-626, 1999. PMID:10625141
14. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al.: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncology* 11:725–732, 2010. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7
15. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>, DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3
16. Mistry K, Cable G: Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 16:95–101, 2003. DOI:10.3122/jabfm.16.2.95
17. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 157:120-34, 2012. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459

18. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al: Pretreatment prostatespecific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 27:3591–3597, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.19.9794](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9794)
19. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ et al.: Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 60:826-830. 2002. PMID:12429309
20. Roemeling S, Roobol MJ, Kattan MW et al.: Nomogram use for the prediction of indolent prostate cancer: impact on screen detected populations. *Cancer* 110:2218–2221, 2007. DOI: [10.1002/cncr.23029](https://doi.org/10.1002/cncr.23029)
21. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH et al.: Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *European Urology* 56:584–591, 2009. DOI: [10.1016/j.eururo.2009.07.018](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.018)
22. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J et al.: P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. DOI: [10.1136/bmj.d1539](https://doi.org/10.1136/bmj.d1539)
23. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-1328, 2009. DOI: [10.1056/NEJMoa0810084](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084)
24. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 366:981-990, 2012. DOI:[10.1056/NEJMoa1113135](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113135)
25. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398–403, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.18.1685](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1685)
26. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *CA Cancer J Clin* 60:70-98, 2010. DOI: [10.3322/caac.20066](https://doi.org/10.3322/caac.20066)

8. Adressen der Experten

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
Zentrum für Innere Medizin
Onkologie/Hämatologie/Knochenmark
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel.: 040 7410-53962
E-Mail: c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Urologie
Pauwelsstr. 30
50274 Aachen
Tel.: 0241 808-9374
E-Mail: aheidenreich@ukaachen.de

Dr. med. Reinhold M. Schaefer

Praxis Bad Godesberg
Theaterplatz 18
53177 Bonn - Bad Godesberg
Tel.: 0228/95737-0
E-Mail: rmschaefer@telemed.de