

Die Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung und ihre Konsequenzen

George N. Thalmann, Vincent W. Merz, Thomas Gasser, Urs E. Studer
für den Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie

Zusammenfassung

● Für den einzelnen Mann im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, der eine mindestens 10-jährige Lebenserwartung hat und den Wunsch nach einer individuellen Vorsorgeuntersuchung äussert, ist ein Informationsgespräch über die Prävalenz des Prostatakarzinoms, das Risiko und möglicherweise fehlende therapeutische Konsequenzen zwingend. Männer mit einem Verwandten ersten Grades, der an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, sollten nach Information und bei Wunsch die Vorsorgeuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr durchführen. Ein PSA-Test sollte bei Patienten über 70 Jahren nur bei Verdacht auf ein symptomatisches Prostatakarzinom durchgeführt werden, sofern eine therapeutische Relevanz besteht.

● Der PSA-Test ist nicht Tumor-spezifisch, sondern Organ-spezifisch und kann auch bei gutartigen Veränderungen wie benigner Prostataphyperplasie und chronischer Prostatitis erhöht sein. Bei Vorliegen eines erhöhten PSA-Wertes sollte bei Männern primär eine Prostatitis ausgeschlossen werden, bevor eine Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt wird. Die Patienten müssen ebenso informiert werden, dass auch ein PSA-Wert unter 4 ng/ml ein relevantes Prostatakarzinom nicht mit Sicherheit ausschliesst. Bis neue und validierte Tests für die Vorsorgeuntersuchung des Prostatakarzinoms vorliegen, sollte der PSA-Test deshalb mit Umsicht durchgeführt und mit Vorsicht interpretiert werden.

Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU) zu den Resultaten zweier internationaler Studien

Im Frühjahr 2009 sind zwei grosse randomisierte prospektive Studien zur Wertigkeit der Früherkennung bzw. Vorsorgeuntersuchung (= «Screening») des Prostatakarzinoms durch Messung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) veröffentlicht worden. Während die europäische Untersuchung (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC*) nach knapp 9 Jahren eine 20%ige Reduktion der Prostatakarzinomsterblichkeit und eine 40%ige Reduktion einer Metastasierung zum Zeitpunkt der Analyse zeigte [1], konnte die Studie aus den Vereinigten Staaten (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian [PLCO] Cancer Screening Trial*) nach rund 7 Jahren keine Reduktion der Sterblichkeit durch die Vorsorgeuntersuchung feststellen [2]. Für die unterschiedlichen Resultate gibt es mehrere Gründe und Faktoren, die den fehlenden Nachweis einer Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Sterblichkeit in der amerikanischen PLCO-Studie erklären:

1. In der PLCO-Studie hatten 45% der Männer bereits vor Studienbeginn eine PSA-Bestimmung oder eine digitale rektale Untersuchung. Es ist somit anzunehmen, dass bereits eine gewisse Vorselektion stattfand mit Ausschluss der fortgeschritteneren Prostatakarzinome.
2. Von den Patienten in der amerikanischen Studie, die eine Empfehlung zum PSA-Test erhielten, führten nur 85% diesen aus, während 40% der Patienten in der Kontrollgruppe, welche keinen PSA-Test durchführen liessen, diesen Wert bestimmen liessen. Es ist daher durchaus möglich, dass dies einen möglichen Screening-Effekt abgeschwächt hat.
3. In der Screening-Gruppe der PLCO-Studie liessen nur 40% der Patienten trotz Indikation zur Biopsie wegen PSA >4,0 ng/ml oder positiver digitaler rektaler Untersuchung eine Gewebeprobe durchführen (fehlende Compliance).
4. Der PSA-Test wurde in Europa ausserhalb von Protokollen weniger häufig und intensiv verwendet als in den USA. Somit erfolgten im Kontrollarm der europäischen ERSPC-Studie weniger PSA-Tests, was die Erfolgswahrscheinlichkeit der europäischen im Vergleich zur amerikanischen Studie steigert.
5. Die Beobachtungszeit von 7 Jahren bei der amerikanischen Studie ist beim Prostatakarzinom eher knapp bemessen. Bei Männern, die in einem solchen Zeitrahmen an einem Prostatakarzinom versterben, liegt ein fortgeschrittenes Tumorstadium und/oder ein aggressives Prostatakarzinom vor, dessen Prognose nicht kurzfristig durch eine Screeninguntersuchung beeinflusst werden kann. Daher müssen Langzeitresultate abgewartet werden.

Aufgrund der bisherigen Resultate der europäischen Studie wurde hochgerechnet, dass über 1400 Männer mit dem PSA-Test untersucht und knapp 50 Männer behandelt werden müssen, um einen Mann vor dem Tod durch Prostatakarzinom zu bewahren. Damit ist nicht nur das Problem der Überdiagnose, sondern auch der Überbehandlung angesprochen. Wie gross diese ist, ist umstritten. Modellberechnungen von Draisma et al. errechneten die Wahrscheinlichkeit einer Überdiagnose,

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Schweizerische
Gesellschaft für
Société suisse d'**Urologie**

Beiträge der Rubrik «Fachgesellschaften» werden nicht redaktionell reviewt. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autoren.

definiert als der Anteil Prostatakarzinome, welche nicht vor dem Tod diagnostiziert würden, als bis zu 50% [3]. Dies steht in deutlichem Gegensatz zum Brustkrebs-Screening, wo die Überdiagnoserate lediglich 10–25% beträgt und die Vorlaufzeit (*lead time*) bei 2 Jahren liegt [4–6]. Die errechnete Vorlaufzeit durch das Screening für die nicht überdiagnostizierten (also signifikanten) Prostatakarzinome beträgt gemäss Draisma et al. 5,4–6,9 Jahre [3]. Die beiden Studien zeigen auf, dass die Kriterien des behandlungsbedürftigen Prostatakarzinoms neu evaluiert werden müssen.

Wie ist aber ein signifikantes Prostatakarzinom definiert? Auch wenn es mehrere Definitionen gibt, von denen aber keine einzelne allgemein akzeptiert ist, scheinen folgende Kriterien massgebend zu sein [7]: ein nicht Organ-begrenztes Prostatakarzinom; ein Gleason-Pattern 4–5 (entsprechend einem Gleason Score von 7 bis 10); oder ein Tumolvolumen von grösser 0,5 cm³, was im Falle einer Kugel einem Durchmesser von 10 mm entsprechen würde [8]. Bei der Europäischen ERSPC-Studie wurden aber vorwiegend gut differenzierte (Gleason Score 2–6) und Tumore mit niedrigem Tumorstadium entdeckt. Die hohe Diagnoserate von nicht signifikanten Prostatakarzinomen widerspiegelt sich denn auch in der niedrigen tumorspezifischen Todesrate von 4,7% (540/11 611) der Männer mit diagnostiziertem Prostatakarzinom nach einer medianen Nachsorgezeit von 9 Jahren. Dies bedeutet, dass 95% dieser Männer während des gleichen Zeitraums mit der Diagnose Prostatakrebs leben mussten. Trotz des relativ geringen Mortalitätsrisikos wurden aber 85% der Männer in der europäischen und 90% in der amerikanischen Studie wegen ihres Prostatakarzinoms behandelt. Die Morbidität von radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie und/oder Hormontherapie ist trotz grosser technischer Fortschritte nicht zu vernachlässigen (Inkontinenz, Strahlentherapie-assoziierte Beschwerden, Hormontherapie-bedingtes metabolisches Syndrom, erektile Dysfunktion u.a.m.). In der amerikanischen PLCO-Studie gibt es Hinweise, dass mehr Männer im Screening-Arm der Studie an nicht tumorbedingten Ursachen verstarben, was die Autoren als möglicherweise mit der Prostatakarzinomtherapie assoziiert interpretierten. So ist z.B. bekannt, dass die zu frühzeitige antiandrogene Therapie bei Patienten mit kleinen Prostatakarzinomen sogar einen negativen Einfluss auf das Überleben hat [9]. Dies in einer Population mit niedrigem Tumorstadium, die in einer neueren Registerstudie aus den USA auch ohne Therapie eine sehr hohe Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist [10]. Es ist deshalb entscheidend, nicht die Prostata-spezifischen Todesfälle zu beurteilen, sondern die Gesamtüberlebensrate. Sollte ein Patient zwar nicht am Prostatakarzinom, aber an dessen Therapie sterben, wäre wenig gewonnen.

Es gilt also, *nur* die Behandlungsbedürftigen zu erfassen und zu behandeln, diese aber rechtzeitig. Ob ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom vorliegt, kann am ehesten aufgrund einer Stanzbiopsie der Prostata entschieden werden. Der PSA-Test erlaubt nicht mit Sicherheit den Ausschluss eines Prostatakarzinoms, da auch bei Werten unter 3 ng/ml zahlreiche relevante Prostata-

karzinome vorliegen können [11, 12]. Der positive Vorhersagewert (*positive predictive value*) des PSA-Wertes in der europäischen Studie betrug 24%, das heisst, bei 3 von 4 Männern wurde trotz erhöhtem PSA-Wert (>4, später >3 ng/ml) mit der Sextantenbiopsie kein Prostatakarzinom diagnostiziert. Umgekehrt fand sich in einer Prostatakarzinom-Präventionsstudie bei einem PSA-Wert zwischen 3 und 4 ng/ml eine Prostatakarzinom-Prävalenz von 27%, zwischen 2 und 3 ng/ml von 24%, und bei PSA-Werten zwischen 1 und 2 ng/ml hatten immer noch 17% [11] der untersuchten Männer positive Biopsien. Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann deshalb ein generelles systematisches Testen der männlichen Bevölkerung mit dem PSA-Test zum jetzigen Zeitpunkt nicht befürwortet werden. Eine endgültige Beurteilung des Stellenwertes des Prostatakarzinom-Screenings ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Eine nächste Auswertung der ERSPC-Studie ist 2010 vorgesehen.

Die im Sinne eines Patientenmonitorings oft verwendete Kinetik des PSA hat wenig oder keine Aussagekraft und bietet keine wesentliche zusätzliche Entscheidungshilfe [13]. Klarheit schafft in dieser Situation nur die Stanzbiopsie, allerdings sind auch damit falsch negative oder nicht repräsentative Befunde nicht gänzlich ausgeschlossen.

Bei Nachweis eines Prostatakarzinoms gilt es in jedem Falle, die potentiellen Vor- und Nachteile einer allfälligen Therapie unter Berücksichtigung aller Faktoren (T-Stadium, Gleason Score, Alter des Patienten, Komorbiditäten etc.) mit dem Patienten zu besprechen und abzuwägen, damit der Patient seinen Entscheid gut informiert fällen kann. Es muss darauf hingewiesen werden, dass weit mehr ältere Männer ein Prostatakarzinom haben als daran sterben werden. Die Prävalenz bei 65–70-jährigen Männern beträgt ca. 25%, in der Schweiz sterben 3% daran. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass in der PLCO-Studie ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten möglicherweise an den Folgen der Therapie verstorben sind (z.B. an Komplikationen der zu frühzeitig eingeleiteten Hormontherapie).

Was sind nun die Konsequenzen für den klinischen Alltag?

Für den einzelnen Mann im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, der eine mindestens 10-jährige Lebenserwartung hat und den Wunsch nach einer individuellen Vorsorgeuntersuchung äussert, ist ein Informationsgespräch über die Prävalenz des Prostatakarzinoms, das Risiko und möglicherweise fehlende therapeutische Konsequenzen zwingend. Männer mit einem Verwandten ersten Grades, der an einem Prostatakarzinom erkrankt ist, sollten nach Information und bei Wunsch die Vorsorgeuntersuchung ab dem 45. Lebensjahr durchführen. Ein PSA-Test sollte bei Patienten über 70 Jahren nur bei klinischem Verdacht auf ein signifikantes, d.h. palpables oder symptomatisches Prostatakarzinom (z.B. Rückenschmerzen) durchgeführt werden, und nur sofern eine therapeutische Relevanz besteht. Bei Männern über 75 wird von der *US Preventive Services Task Force* explizit von der PSA-Bestimmung abgeraten [14].

Bei Vorliegen eines erhöhten PSA-Wertes sollte bei Männern primär ein Infekt (Prostatitis) ausgeschlossen werden, bevor eine systematische Stanzbiopsie der Prostata durchgeführt wird. Der PSA-Test ist kein spezifischer Marker für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, sondern kann auch bei gutartigen Veränderungen wie benigner Prostatahyperplasie und chronischer Prostatitis erhöht sein. Die Patienten müssen ebenso informiert werden, dass auch ein PSA-Wert unter 4 ng/ml ein relevantes Prostatakarzinom nicht mit Sicherheit ausschliesst [11]. Bis neue und validierte Tests für die Vorsorgeuntersuchung des Prostatakarzinoms vorliegen, sollte der PSA-Test deshalb mit Umsicht durchgeführt und mit Vorsicht interpretiert werden.

Korrespondenz:

Prof. George Thalman
Urologische Universitätsklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
urology.berne@insel.ch

Literatur

- Fritz H, Schröder, Jonas Hugosson, Monique J. Roobol, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320–8.
- Gerald L. Andriole, E. David Crawford, Robert L. Grubb III, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310–9.
- Gerrit Draisma, Ruth Etzioni, Alex Tsodikov, et al. Lead Time and Overdiagnosis in Prostate-Specific Antigen Screening: Importance of Methods and Context. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:374–83.
- Shapiro S, Goldberg J, Hutchison G. Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *J Epidemiol.* 1974;100(5):357–66.
- Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *Br Med J.* 2006;332(7543):689–92.
- Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4). Art. No.: CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub2.
- Draisma G, 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.* 2003; 95:868–78.
- Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, Scharfstein DO. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology.* 2005;66:356–60.
- Iversen P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol.* 2004;172:1871–6.
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of Localized Prostate Cancer. Following Conservative Management. *JAMA.* 2009; 302(11):1202–9.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350:2239–46.
- Thompson IM, Ankerst DP, Etzioni R, Wang T. It's time to abandon the upper limit of normal for prostate specific antigen: assessing the risk of prostate cancer. *J Urol.* 2008;180:1219–22.
- Andrew J. Vickers, Caroline Savage, M. Frank O'Brien, Hans Lilja. Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;27:398–403.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:185.

Empfehlungen der SGU zur Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung.

Alter (Jahre)	Untersuchung
Ab 45	PSA-Screening und DRE bei Wunsch nach ausführlicher Information <i>und</i> erstgradig Verwandtem (Vater, Bruder) mit Prostatakarzinom
50–70	PSA-Screening und DRE bei Wunsch nach ausführlicher Information
>70	Kein Screening. PSA-Bestimmung nur bei symptomatischem Karzinom