

Aktuelle Ergebnisse zur PSA-basierten Früherkennung des Prostatakarzinoms

Der demografische Wandel erhöht die Relevanz des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom stellt den mit Abstand am häufigsten diagnostizierten Krebs des Mannes dar. Mehr als jede vierte heute diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes ist ein Prostatakarzinom. Konkret lag die absolute Neuerkrankungsrate für 2012 bei 169 Neuerkrankungen pro 100.000 Männer pro Jahr, was einem deutlichen Anstieg im Vergleich zum Jahr 2008 entspricht (157 Neuerkrankungen pro 100.000 Männer pro Jahr, Quelle RKI, Cancer Statistik 2012). Betrachtet man jedoch die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate, zeigt sich kein Anstieg der Inzidenz bezogen auf die einzelnen Altersgruppen. Die demografische Entwicklung wird die klinische, aber auch gesundheitsökonomische Relevanz des Prostatakarzinoms in den nächsten Jahrzehnten deutlich steigern lassen. Dies liegt daran, dass die geburtenstarken Jahrgänge der 1960er-Jahre nun in ein Alter kommen, in dem Prostatakarzinome am häufigsten auftreten (55 bis 75 Jahre). Zudem werden viele Menschen heute gesünder alt, was dazu führt, dass aufgrund der steigenden Lebenserwartung auch im höheren Alter diagnostizierte Karzinome zunehmend therapie relevant werden.

PSA-basierte Früherkennung

Das Prostatakarzinom unterscheidet sich klinisch und tumorbiologisch von

den meisten anderen soliden Tumoren. Aus Autopsiestudien haben wir gelernt, dass praktisch jeder Mann im hohen Alter ein Prostatakarzinom entwickelt. So weisen bereits ca. 30% der 30- bis 40-jährigen, 40% der 40- bis 50-jährigen, 60% der 50- bis 60-jährigen und 70% der über 70-jährigen Männer ein Prostatakarzinom auf [1]. Dass in Deutschland dennoch jährlich lediglich bei 0,3% der ca. 23 Mio. Männer im Alter von über 40 Jahren ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, liegt daran, dass dieser Tumor häufig eine sehr lange Indolenzphase aufweist. So gehen wir heute davon aus, dass die meisten Prostatakarzinome bereits 15 bis 25 Jahre vor ihrer klinischen Entdeckung entstehen und über diesen Zeitraum klinisch indolent wachsen, ohne dem Betroffenen Schaden zuzufügen [2, 3, 4]. Da Prostatakarzinome erst im weit fortgeschrittenen Stadium Symptome verursachen, wurden noch bis in die 1990er-Jahre die meisten erst in späten, häufig nicht mehr heilbaren Stadien gefunden [4]. Wir gehen davon aus, dass durch eine regelmäßige (jährlich bis 3-jährlich) prostataspezifische Antigen (PSA)-basierte Früherkennungsuntersuchung Prostatakarzinome heute im Schnitt 5 bis 7 Jahre früher diagnostiziert werden [4, 5]. Hierdurch hat sich die Rate der Tumore, die in einem potenziell heilbaren Stadium diagnostiziert werden, signifikant erhöht [4]. Das führt dazu, dass wir heute deutlich mehr Tumore durch eine lokale Therapie heilen und zudem in frühen Tumorstadien immer schonender therapieren können.

In Deutschland ist der PSA-Test als Screeningparameter für das Prostatakarzinom aufgrund der derzeitigen unklaren Datenlage nicht anerkannt. Somit werden die Patienten hier derzeit im Sinne eines „shared decision making“ über den Nutzen und die Risiken des PSA-Tests informiert, und dieser wird dann als IGeL-Leistung abgerechnet. Die aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft rät dazu, Männer ab einem Alter von 40 Jahren auf eine regelmäßige PSA-Vorsorge hinzuweisen [6]. Im Falle auffälliger Werte sollte je nach Höhe und Dynamik des PSA-Wertes eine Prostatabiopsie zur Abklärung durchgeführt werden oder eine Verlaufskontrolle erfolgen [6].

Dass unsere derzeitigen Strategien der Früherkennung jedoch immer noch unzureichend sind, wird daran deutlich, dass auch in der PSA-Ära immer noch jeder sechste Prostatakrebspatient an seinem Tumor verstirbt. Der Hauptgrund hierfür ist, dass trotz intensiver Aufklärungsbemühungen lediglich jeder elfte Mann in Deutschland eine regelmäßige PSA-Vorsorge in Anspruch nimmt.

Ziel des vorliegenden Beitrages ist es, die aktuelle Datenlage zum Nutzen des PSA-Tests zur Früherkennung beim Prostatakarzinom darzulegen und Pro- und Kontra-Argumente abzuwägen.

Ergebnisse der großen PSA-Screening-Studien

Ende der 1980er-Jahre wurde der PSA-Wert als Marker zur Früherkennung des

Prostatakarzinoms entdeckt. Beim PSA handelt es sich um ein Eiweiß, das ausschließlich in Prostatazellen produziert wird. Dieses PSA-Eiweiß ist kein bloßer Tumormarker, sondern vielmehr ein Organmarker, der auch bei anderen Veränderungen der Prostata wie einer Vergrößerung oder Entzündung erhöht sein kann. Auch ein Prostatakarzinom führt in der Regel zum Anstieg des PSA-Wertes, sodass sich dieser zum wichtigsten Faktor zur Entdeckung eines Prostatakarzinoms entwickelt hat. Die Einführung des PSA-Wertes als Marker hat dazu geführt, dass Tumore der Prostata in deutlich früheren Stadien diagnostiziert werden. Nach Angaben offizieller amerikanischer Krebsstatistiken zeigt sich in den letzten 2 Dekaden eine Reduktion der Prostatakrebssterblichkeit um 40%, ein Trend, der dem flächendeckenden Einsatz des PSA-Testes zur Früherkennung und den verbesserten Therapiemöglichkeiten beim Prostatakarzinom zugeschrieben wird. Einheitlich lässt sich hier sowohl an den amerikanischen Krebsstatistiken als auch an den Ergebnissen der randomisierten Screening-Studien (s. unten) ablesen, dass der Effekt der Senkung der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität mit einer Verzögerung von 7 bis 10 Jahren einsetzt [7]. Um den tatsächlichen Effekt der PSA-Messung zu bewerten, wurden mehrere große Screening-Studien durchgeführt. Hier sind insbesondere eine große amerikanische PLCO-Studie und die europäische randomisierte Screening-Studie (ERSPC) zu nennen. Die Veröffentlichung ihrer Ergebnisse hat zu einer breiten und kontroversen Diskussion geführt. Die Gegner eines flächendeckenden Einsatzes von PSA-Tests fühlten sich aufgrund der Ergebnisse in ihrer Ansicht bestätigt, da im Screening ein substantieller Anteil von Prostatakrebsen entdeckt wird, die zumindest kurzfristig keiner Therapie bedürfen. Diese sog. Überdiagnostik – die häufig auch mit einer Therapie assoziiert ist – wird von ihnen als Gefahr betrachtet.

In der amerikanischen PLCO-Studie wurden knapp 70.000 Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Screening-Gruppe und einem Kontrollarm zugeteilt. In der langfristigen Auswertung der

Studie, die im Jahr 2012 mit einem 13-jährigen Nachsorgeintervall keinen Unterschied in der Prostatakrebs-spezifischen Sterblichkeit gezeigt hat, wird der Nutzen eines PSA-Screenings angezweifelt [8].

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse hat sich die U.S. Preventive Services Task Force (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>) in einer öffentlichen Stellungnahme im Mai 2012 vom PSA-Screening gesunder Männer distanziert.

Die Einschränkung der PLCO-Studie liegt jedoch darin, dass in der Kontrollgruppe eine große Verzerrung vorlag, da der PSA-Wert bei 52% der Männer aus dieser Gruppe aufgrund der großen Verbreitung des Testes in den USA ermittelt wurde, obwohl dieser dort nicht hätte bestimmt werden sollen. Zudem konnten 43% der Männer in der Kontrollgruppe ihren PSA-Wert bereits vor Studienbeginn. Somit ist nicht verwunderlich, dass in einer Studie, in der jeder Zweite im Kontrollarm doch ein Screening betrieben hat, keine Reduktion der Prostatakarzinomsterblichkeit aufgrund eines regelmäßigen PSA-Tests beobachtet werden konnte. Daher kann anhand der aktuellen Datenlage in der PLCO-Studie der Einfluss des PSA-Screenings auf die Prostatakarzinomsterblichkeit nicht abschließend beurteilt werden.

Qualitativ hochwertiger wurde die Europäische Screening-Studie (ERSPC) durchgeführt. Hier wurden 170.000 Männer über viele Jahre kontrolliert, und es konnte bereits in der ersten Publikation eine statistisch signifikante Senkung der Sterberate am Prostatakarzinom (relatives Risiko 20%) beobachtet werden [9]. Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren wurden hier in Abständen von 4 Jahren zu einem PSA-Test eingeladen. Im Screening-Arm wurden nach 8,8 Jahren 5990 Prostatakarzinome und im Kontrollarm 4307 Prostatakarzinome entdeckt. Die Analyse der Prostatakrebsmortalität ergab im Screening-Arm absolut 261 Prostatakrebstodesfälle im Vergleich zu 363 im Kontrollarm. Kritisiert wurde, dass sehr viele Männer in den ersten Jahren gescreent werden müssten, um wenige Prostatakarzinomtodesfälle zu vermeiden. Dies lag auch an dem noch relativ kurzen Nachsorgeintervall; die ers-

ten diesbezüglichen Daten wurden nach 8,8 Jahren veröffentlicht. In den aktuellen Analysen, die ein Nachsorgeintervall von bis zu 13 Jahre umfassen, konnte hingegen gezeigt werden, dass das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, bei regelhafter PSA-Vorsorge sogar halbiert werden kann – unter deutlicher Senkung der Rate derer, die unnötig entdeckt wurden (12 Prostatakarzinome müssen diagnostiziert werden, um ein Leben zu retten) [10, 11]. Es ist zu betonen, dass nicht alle entdeckten Prostatakarzinome auch operiert oder bestrahlt wurden, da gerade bei frühen Tumoren häufig zunächst eine aktive Überwachung (s. unten) als Therapieoption angewandt wurde.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage hat die Amerikanische Urologengesellschaft (AUA) kürzlich eine modifizierte Richtlinie veröffentlicht. Demnach soll der PSA-Test gesunden Männern im Alter von 55 bis 69 Jahren nach ihrer Aufklärung über seinen Nutzen und die Risiken nach wie vor empfohlen werden.

Die PSA-Debatte

Die Diskussion über die Wertigkeit des PSA-Wertes wird in der Öffentlichkeit oft sehr kategorisch geführt.

Die Betrachtungsweise der Gegner und Befürworter des PSA-Screenings lässt sich vereinfacht wie folgt darstellen: Gegner des PSA-Screenings weisen darauf hin, dass in ihm sehr viele Männer auf diesen Blutwert getestet werden, dass bei einem erhöhten Wert immer eine Diagnostik durchgeführt wird und dass dabei dann nur bei einem gewissen Anteil der Männer auch ein Prostatakarzinom festgestellt wird. Wird eine solche Diagnose gestellt, folgt zudem oftmals eine unnötige Behandlung, die Nebenwirkungen haben kann. Zudem zeigen die vorliegenden Daten – auch aufgrund des bislang nur kurzen Nachsorgeintervalls –, dass nur wenige Patienten am Prostatakarzinom verstarben, sodass einem großen Aufwand und möglichen Therapie-nebenwirkungen nur wenige vermiedene Todesfälle gegenüberstehen. Die Sinnhaftigkeit einer solchen Diagnostik wird daher grundsätzlich infrage gestellt. Eine solche sog. populationsbasierte Perspek-

tive, bei der der Aufwand und Nutzen für eine Gesamtpopulation aufgezeigt werden, ist sicherlich relevant. Die populationsbasierte Sichtweise verleitet zu der Aussage, dass das PSA-Screening einen geringen Nutzen für die Gesamtpopulation aufweist. Zum Beispiel konnte in der Rotterdam-Kohorte der ERSPC-Studie (34.000 Männer) die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 13 Jahren an einem Prostatakarzinom zu versterben, von 0,81 auf 0,43% gesenkt werden. Konkret starben damit lediglich 44 Männer weniger an einem Prostatakarzinom. Dieses Argument gilt jedoch für jede Erkrankung mit einer geringen Prävalenz gemessen an der Gesamtbevölkerung und stellt die Sinnhaftigkeit von Screeningprogrammen generell infrage. Gleichwohl sind Screeningmaßnahmen zur Früherkennung von Brust- oder Darmkrebs (häufige Tumoren mit ähnlicher Prävalenz im Vergleich zum Prostatakrebs) staatlich anerkannt und werden von privaten und gesetzlichen Krankenkassen für Bevölkerungsgruppen in einem bestimmten Alter erstattet. Dabei sind die Screening-Methoden beispielsweise für Brustkrebs (alle 2 Jahre eine Mammographie) kostspieliger und invasiver (Strahlenbelastung) als der PSA-Test, der in einer simplen Blutabnahme in Abständen von bis zu 3 Jahren effektiv sein kann. Zum anderem fallen die jüngst berichteten Zahlen zur Reduktion der Sterblichkeit für das PSA-Screening (bis zu 50% nach 13 Jahren) günstiger aus als für das Darmkrebs-Screening (15–21% nach 8 bis 13 Jahren) oder für die Mammographie beim Brustkrebs-Screening (22% nach 14 Jahren). Auch die Zahlen zur Effizienz (number needed to screen to save one life) erscheinen für das PSA-basierte Screening besser als für die Serienuntersuchung auf Brust- oder Darmkrebs.

Die Befürworter des Screenings führen hingegen an, dass deutlich gezeigt werden konnte, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, durch den PSA-Früherkennungstest klar und reproduzierbar gesenkt werden kann. Diese Sichtweise erfasst die Situation des potenziellen Prostatakarzinomträgers, der sich an den Arzt mit der Fragestellung wendet, ob ein Todesfall vermieden werden kann. Diesbe-

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:312–317 DOI 10.1007/s00103-013-1905-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Graefen · T. Schlomm · T. Steuber · G. Sauter
Aktuelle Ergebnisse zur PSA-basierten Früherkennung des Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart und dritthäufigste Krebstodesursache in westlichen Industrieländern. Die Einführung der PSA-basierten Früherkennung des Prostatakarzinoms hat in Nordamerika die Sterberate an diesem Tumor reduziert. Neben dem Vorteil einer früheren Erkennung relevanter Karzinome besteht aber die Gefahr der Überdiagnostik und Übertherapie sehr früher Tumoren. Die sichere Stratifizierung von Patienten mit einem klinisch indolenten Prostatakarzinom in aktive Überwachungs (active surveillance)-Programme stellt hier den

Schlüssel zur Vermeidung einer Übertherapie solcher Tumoren dar. Parallel zur verbesserten Abschätzung der Tumoraggressivität müsste dann aber auch über eine Ausweitung des PSA-Screenings diskutiert werden, um die weiterhin hohe Zahl der palliativen Therapien, Metastasen und Prostatakarzinomtodesfälle durch zu späte Diagnosen zu reduzieren.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Früherkennung · PSA · Screening

Current results on PSA-based prostate cancer detection

Abstract

Prostate cancer is the most common cancer and the third leading cause of cancer-specific death in men in Western industrialized countries. Implementation of the prostate-specific antigen (PSA) blood test as an early detection tool has led to a significant reduction of prostate cancer mortality in the USA. Apart from an earlier detection of clinically relevant tumors, regular PSA testing increases the risk of over-detection and over-treatment of clinically indolent tumors. In our view, a reliable stratification of indolent tumors in ac-

tive surveillance programs is the key in avoiding or reducing overtreatment of early diagnosed prostate cancers. Along with better risk stratification, the expansion of PSA screening should be discussed in order to reduce the still high numbers of palliative treatments, metastases, and prostate cancer-related deaths.

Keywords

Prostate cancer · Early detection · PSA · Screening

züglich haben die Screening-Studien eine klare Antwort geben können.

Um die Sinnhaftigkeit des PSA-Screenings bewerten zu können, müssen selbstverständlich auch die Komplikationen des Testverfahrens sowie die Folgeinterventionen beleuchtet werden. Im Vergleich zur Mammographie (Brustkrebs), bei der mit einer Strahlenbelastung zu rechnen ist, oder zur Koloskopie (Darmkrebs), bei der es in bis zu 5 von 1000 Fällen zu einer Darmperforation kommen kann, ist der PSA-Test ohne relevante Risiken über eine Blutentnahme aus dem peripheren Venenblut durchzuführen. Zeigt sich im Rahmen der Untersuchung ein mit Blick auf Prostatakrebs suspekter Wert, wird eine Prostatabiopsie empfohlen, eine Intervention, die in bis zu 2% der Fälle mit Nachblutungen aus der Darmschleimhaut und ebenfalls

zu ca. 2% mit infektiösen Komplikationen (Prostatitis) einhergeht. Diese Risiken müssen dem potenziellen Nutzen, d. h. der Reduktion der Metastasenhäufigkeit und Sterblichkeit gegenübergestellt werden.

Vernachlässigte Faktoren: krankheitsfreies Überleben und Lebensqualität

Der primäre Endpunkt der genannten Screening-Studien ist stets das Prostata-tumor-spezifische Überleben. Entsprechend drehen sich die Kontroversen um das PSA-Screening ausschließlich um die Frage, ob Screening-Tests die Sterberate an Prostatakrebs relevant senken können. Unberücksichtigt bleibt hierbei jedoch, dass jeder Patient, der an einem Prostatakarzinom verstirbt meist mehrere Jahre

vorher Metastasen entwickelt und mehrere palliative Therapien wie Hormon- und Chemotherapie oder auch palliative Operationen oder Bestrahlungen durchgemacht hat. Verstirbt ein Prostatakrebspatient nach jahrelanger Krankheit schließlich z. B. an einem Herzinfarkt oder ist er zum Zeitpunkt einer Zwischenanalyse noch am Leben, so lautet die statistisch richtige Interpretation: *nicht am Prostatakarzinom verstorben, Patient hätte somit nicht von einer Früherkennung profitiert*. Tatsächlich leiden Patienten mit einer langsam fortschreitenden Tumorerkrankung erheblich, bis zum späten Tod; ein Leid, mit dem ein Netzwerk von Urologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Palliativmedizinern in ihrer täglichen Praxis konfrontiert ist.

Relevant erscheinen auch die Kosten, mit der das Gesundheitssystem durch die Behandlung fortgeschrittener Prostatakrebspatienten belastet ist. Die Kosten neuerer Medikamente zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms (wie z. B. Abirateron-Acetat) belaufen sich auf jährlich ca. 60.000 EUR pro Patient. Zudem werden diese Medikamente in Sequenz oder Kombination verabreicht, was zu Kosten von mehreren hunderttausend Euro pro Patient im letzten Abschnitt der Erkrankung führt. Die Senkung der Rate an fortgeschrittenen Tumoren und die Reduktion von medikamentösen oder interventionellen Folgetherapien erscheint uns von gleicher Relevanz wie die Diskussion um die Sterblichkeitsrate.

Dass das PSA-Screening die Häufigkeit des Auftretens von fortgeschrittenen Tumorstadien reduzieren kann, machen Subanalysen der europäischen ERSPC-Studie deutlich. Hier konnte als Effekt der jährlichen PSA-Vorsorge eine 30%ige Reduktion von Metastasen sowie eine 35%ige Reduktion von palliativen Therapien gezeigt werden [12, 13].

Mögliches Risiko der Übertherapie

Ein evidenten potenzielles Risiko des PSA-Screenings ist in der signifikanten Erhöhung von Übertherapien zu sehen. Bedingt durch die langen Indolenzphasen des Prostatakarzinoms, muss insbesondere bei Patienten mit reduzierter

Lebenserwartung – bedingt durch hohes Alter oder begleitende Komorbiditäten – damit gerechnet werden, dass sie mit dem Tumor und nicht durch ihn sterben. Eine invasive Therapie wie eine Operation und Bestrahlung mit potenziellen Nebenwirkungen wäre bei diesen Männern als „Übertherapie“ zu bezeichnen. Prospektive Studien haben gezeigt, dass eine invasive Therapie aufgrund der besonderen Biologie des Prostatakarzinoms nur bei Männern mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren empfohlen werden soll [14]. Dieses berücksichtigt auch die aktuellen Therapieempfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft (S3-Leitlinien) [6], und die Empfehlung findet in der täglichen klinischen Praxis Anwendung. Um dem Risiko der Übertherapie zu begegnen, wurde die Strategie der aktiven Überwachung (active surveillance) in prospektiven Studien untersucht [15]. Beim active surveillance werden Patienten, die besonders günstige Tumorcharakteristika und/oder eine verminderte Lebenserwartung aufweisen, mittels regelmäßiger PSA-Kontrollen und Kontrollbiopsien „beobachtet“. Die Kriterien für die Initiierung eines active surveillance variieren zwischen den einzelnen Leitlinien, haben jedoch als Konsens, dass das Tumorgading in den Prostatabiopsien (Gleason-Grad) lediglich sehr niedrig bis niedrig (Gleason 3+3 bis 3+4) ausgeprägt sein soll (s. unten). Zudem ist die Ausdehnung des Tumors in den Biopsien ein wichtiger Parameter für die Entscheidung zur active surveillance [6, 16]. Die Limitation der Prostanadelbiopsien liegt jedoch darin, dass sie nur einen sehr geringen Anteil des Tumors repräsentieren und sie daher die wahre Tumorausdehnung oder das wahre Tumorgading oft unterschätzen. Aus diesem Grund werden die Patienten mittels 3-monatiger PSA-Kontrollen und regelmäßigen Kontrollbiopsien (in Abständen von 1 bis 3 Jahren) engmaschig nachverfolgt, um eine eventuelle Tumorphase rechtzeitig zu diagnostizieren, sodass eine verzögerte definitive Therapie die Heilungschancen des Patienten nicht kompromittiert. Solange der Tumor in den Kontrolluntersuchungen keine Tendenzen zum aggressiven Progress zeigt, kann die Beobachtung sicher fortgesetzt

werden. Die Daten der großen Active-Surveillance-Studien zeigen, dass auf diese Weise ein relativ risikofreies konservatives Langzeitmanagement für geeignete Patienten möglich ist [15]. Das active surveillance ist daher auch international als Therapieoption etabliert [15]. Wir gehen davon aus, dass durch eine intelligente Anwendung des active surveillance ein substanzieller Anteil der neu diagnostizierten Prostatakarzinompatienten ohne eine invasive Therapie geführt werden kann. Aus unserer Sicht liegt die Lösung der potenziellen Nachteile des PSA-Screening nicht in seiner Abschaffung oder Reduktion, sondern in der besseren Charakterisierung der damit entdeckten Prostatakarzinome und ihrer Träger hin zu einer sicheren Stratifizierung in Active-Surveillance-Programme, wenn der Tumor dieses zulässt. Trotz der nachgewiesenen Sicherheit der aktiven Überwachung bei geeigneten Patienten entscheiden sich aber nur die wenigsten von ihnen für diese. Das liegt hauptsächlich an den bisher noch unzureichenden Möglichkeiten, die wahre Aggressivität des Prostatakarzinoms für einen langen Zeitraum an diagnostischen Nadelbiopsien zu bestimmen.

Aktueller Stand der histologischen Prostatakarzinomdiagnostik

Bei der Prostatabiopsie werden ultraschallgesteuert aus repräsentativen Stellen der Prostata 12 bis 14 Nadelbiopsien von ca. 0,6 mm Durchmesser und 1 cm Länge entnommen. Die histologische Untersuchung des biopsierten Gewebes erlaubt zunächst die Diagnose „Prostatakarzinom“ und hat darüber hinaus Bedeutung für die Einschätzung der biologischen Aggressivität des Tumors. Ein fehlender Karzinomnachweis schließt jedoch das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei einem Patienten nicht aus, da die entnommene Gewebemenge in der Regel weniger als ein Tausendstel des gesamten Prostatagewebes ausmacht. Gerade kleine Tumore können in den Biopsien verfehlt werden. Die Konsequenz ist daher, bei negativer Biopsie und weiterhin suspektem PSA-Wert eine Wiederholungsbiop-

sie durchzuführen. Neben dem PSA-Wert sind die Ausdehnung und die morphologischen Charakteristika des Karzinomgewebes die einzigen Parameter, die dabei helfen können, die biologische Aggressivität eines Prostatakarzinoms einzuschätzen. Zur Bestimmung des Karzinomausmaßes messen die Pathologen die Stanzlänge und die Größe der tumorbefallenen Abschnitte. Die Gesamtumorgröße bzw. der prozentuale Tumoranteil in den Stanzungen ist ein relevanter Prognosefaktor. Als zweiten Parameter bestimmt der Pathologe für jedes Tumorfunktionsfiltrat den Gleason-Grad. Bei diesem Verfahren wird die Architektur des Tumors beurteilt und die Wuchsform mit einem Score von 3 bis 5 beurteilt, wobei ein Score von 5 der für den Patienten ungünstigste und ein Score von 3 der günstigste Wert ist. Da Prostatakarzinome häufig heterogen sind und deutlich unterschiedliche Areale aufweisen können, werden für das Gleason-Grading grundsätzlich 2 Areale beurteilt. Für Stanzbiopsien definiert das ausgedehnteste Areal den primären Gleason-Grad und das schlimmste Gleason-Muster den sekundären Gleason-Grad. Günstige Gleason-Grade sind Befunde wie Gleason 3+3=6 oder Gleason 3+4=7. In diesen Situationen kommt bei nicht zu ausgedehntem Tumorbefall der Stanzungen und einem nicht zu hohen PSA-Wert eine „active surveillance“ infrage. Biologisch deutlich aggressivere Tumoren müssen bei Befunden wie Gleason 4+3=7, 4+4=8 oder 4+5=9 angenommen werden.

Leider ist ein niedriger Gleason-Grad im Tumorgewebe nicht immer eine Garantie für eine günstige klinische Situation. Die folgenden 3 Probleme sind hierbei relevant:

1. Tumoren sind nicht selten morphologisch heterogen, sodass die in der Biopsie erfasste Tumormorphologie nicht immer repräsentativ für den Gesamtumor ist.
2. Die Bestimmung des Gleason-Grades enthält eine subjektive Komponente und ist daher nicht komplett reproduzierbar.
3. Es gibt einen Anteil von Gleason-3-Tumoren mit dennoch malignem Potenzial.

Es darf allerdings erwartet werden, dass in Zukunft über die Histologie hinausgehende (molekulare) Untersuchungen eine bessere Beurteilung des individuellen biologischen Aggressivitätspotenzials von Prostatakarzinomen erlauben. Tatsächlich haben methodische Fortschritte bei genetischen Untersuchungsmethoden dazu geführt, dass die Kenntnisse über relevante biologische Mechanismen des Prostatakarzinoms in den letzten Jahren deutlich größer geworden sind. So mehrten sich derzeit auch Hinweise darauf, dass molekulare Untersuchungen beim Prostatakarzinom tatsächlich eine verbesserte Prognoseabschätzung erlauben. Beispielsweise haben mehrere Studien gezeigt, dass messbare Veränderungen wie eine rasche Tumorzellproliferation (gemessen durch das Wachstumsprotein Ki-67) oder Veränderungen der Tumorsuppressorgene p53 und PTEN mit einer signifikant ungünstigeren Prognose assoziiert sind. Darüber hinaus werden ab 2013/2014 in Deutschland gleich mehrere mehrparametrische, kommerziell erhältliche Prostatakarzinom-Prognosetests angeboten, die durch die Untersuchung von 20 bis 50 Genen auf RNA-Ebene eine bessere Prognoseabschätzung erlauben könnten. Von ganz besonderem Interesse ist aber die Möglichkeit, mit einer sog. „Next-Generation-Sequencing-Untersuchung“ die gesamte Erbsubstanz eines Tumors in einem Untersuchungsgang und damit alle seine genomischen Veränderungen zu analysieren. Eine routinemäßige Anwendung dieses gesamt-diagnostischen Verfahrens sollte – sobald die entsprechenden Forschungsdaten vorliegen – zukünftig eine optimale biologische Einschätzung jedes Prostatakarzinoms erlauben.

Empfehlungen der Leitlinien zur Prostatakrebsvorsorge

Aufgrund der oben dargelegten kontroversen Diskussion über das PSA-Screening hat die Deutsche Krebsgesellschaft in ihren S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms empfohlen, Männern, die den Wunsch zu einer Prostatakrebsvorsorgeuntersuchung äußern, die Möglichkeit der PSA-Wert-Messung aufzuzeigen. Der Mann soll auch dar-

über aufgeklärt werden, dass neben der Entdeckung eines relevanten Prostatakarzinoms, das die Lebenserwartung bedroht, auch die Möglichkeit besteht, ein Karzinom zu entdecken, das ihn zu Lebzeiten möglicherweise nie bedroht hätte und dass möglicherweise eingeleitete Therapien auch Nebenwirkungen haben können. Diese Vorgehensweise ist in der urologischen Gemeinschaft allgemein akzeptiert und wird praktiziert. Hierzu sind beispielsweise Patienteninformationen der Deutschen Gesellschaft für Urologie, der Deutschen Krebshilfe etc. erstellt worden. Anhand dieser Informationen kann der Patient dann eigenständig, gemeinsam mit seinem betreuenden Arzt festlegen, ob er die Früherkennungsuntersuchung wahrnehmen möchte oder nicht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Schlomm

Martini-Klinik, Prostatakarzinomzentrum
am UKE, Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
tschlomm@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Graefen, T. Schlomm, T. Steuber und G. Sauter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD et al (1994) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 8:439–443
2. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD et al (2013) Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 346:f2023
3. Lilja H, Ulmert D, Bjork T et al (2007) Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 25:431–436
4. Finne P, Fallah M, Hakama M et al (2010) Lead-time in the European randomised study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 46:3102–3108

-
5. Wever EM, Hugosson J, Heijnsdijk EA et al (2012) To be screened or not to be screened? Modeling the consequences of PSA screening for the individual. *Br J Cancer* 107:778–784
 6. S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2011) http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,120884.html
 7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 62:10–29
 8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310–1319
 9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320–1328
 10. Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ et al (2014) PSA based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 65:329–336
 11. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al (2010) Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 11:725–732
 12. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A et al (2012) Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 367:595–605
 13. Schroder FH, Hugosson J, Carlsson S et al (2012) Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 62:745–752
 14. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 59:572–583
 15. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C et al (2012) Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 62:976–983
 16. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 59:61–71