

Urologe 2021 · 60:602–609
<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01519-3>
 Angenommen: 22. März 2021
 Online publiziert: 21. April 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



N. Westhoff · J. von Hardenberg · M.-S. Michel

Klinik für Urologie und Urochirurgie, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

Intelligente Prostatakarzinom-früherkennung 2021 – mehr Nutzen als Schaden

Einleitung

Hochwertige Gesundheitsversorgung ist eine Versorgung, für welche die Evidenz maximalen Benefit und minimalen Schaden im Kontext der speziellen Werte und Prioritäten eines Patienten suggeriert.

» Einer von 9 Männern erhält in seinem Leben die Diagnose Prostatakrebs

Einer von 30 Männern stirbt in Deutschland an einem Prostatakarzinom (PCa, [4]). In einer Autopsiestudie aus der Schweiz betrug die Prävalenz eines PCa je nach Altersgruppe 0,2 % (40- bis 49-Jährige) bis 16,1 % in der Gruppe der über 80-Jährigen [7]. Bei knapp der Hälfte lag ein latentes PCa vor, von denen bereits 10 % Metastasen entwickelt hatten.

Die jüngst vom Cochrane Institut aktualisierte Metaanalyse „Radikale Prostatektomie (RP) vs. verzögerte Behandlung im lokalisierten Prostatakarzinom“ von 2635 Männern im durchschnittlichen Alter von 60–70 Jahren mit Nachbeobachtung von 29 Jahren kam zu folgendem Schluss: Die Prostatektomie vermindert wahrscheinlich das Risiko, am PCa zu versterben (Hazard Ratio [HR] 0,57; 195 pro 1000 Männer in der RP-Gruppe vs. 316 pro 1000 Männer in der verzögerten Gruppe) und Metastasen zu entwickeln (HR 0,56; 271 pro 1000 Männer in der RP-Gruppe vs. 431 pro 1000 Männer in der verzögerten Gruppe; [46]). Diese Studie ist die Basis für die Diskussion über eine intelligente Früherkennung.

Ein Blick in die Bevölkerungsentwicklung offenbart, dass in Deutschland hinter Italien die älteste Bevölkerung in Europa lebt [3]. Der Anteil über 65-Jähriger in Deutschland steigt von 27 % im Jahr 2014 auf 38 % im Jahr 2050 an. Drei Viertel der 65- bis 74-Jährigen beschreiben ihren Gesundheitsstatus als sehr gut. Aktuell gehen noch 5,5 % der über 65-Jährigen einer Erwerbstätigkeit nach. Der Anteil derer, die Ihre Enkelkinder mindestens einmal die Woche betreuen, beträgt 36 % (4 % täglich; [2]). Der Bevölkerungsanteil der über 65-Jährigen ist im Vergleich mit anderen Ländern in der EU wohlhabend (Platz 4) – ein Schlüsselfaktor für die Lebenserwartung [21]. Im Jahr 2012/2014 hatte ein 60-jähriger Mann eine durchschnittliche Lebenserwartung von 21,5 Jahren [3]. Die Zahlen zeigen, dass der Anteil an Männern mit einem Bedarf nach hochwertiger Gesundheitsversorgung mit intelligenter Früherkennung des PCa vorhanden und steigend ist.

Aktuell nehmen in Deutschland ca. 30 % der über 65-jährigen Männer eine kassenärztliche Vorsorge mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) in Anspruch [41]. Im Rahmen der PSAInForm-Studie wurde die Versorgungssituation zur PSA-Testung (prostataspezifisches Antigen) im Regierungsbezirk Münster im Jahr 2013 genauer untersucht [38]: Zwei von drei PSA-Testungen erfolgten nicht durch Urologen. Von den insgesamt gemessenen PSA-Tests erfolgten 27,8 % in der Altersgruppe 55–69 Jahre und 45,7 % in der Altersgruppe über 65 Jahre. Somit schlussfolgern die Autoren, dass mehr als die Hälfte der PSA-Tests als opportunistisches Screening außerhalb der in der europäischen Screeningstudie ERSPC (European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer) als effektives Screening beschriebenen Altersgruppe 55–69 Jahren stattfanden.

Einer von 9 Männern erhält in seinem Leben die Diagnose Prostatakrebs. Wie beim Mammakarzinom ist die Differenz zwischen Diagnose und Tod durch das Karzinom hoch (zum Vergleich: Erkrankungsrisiko 1 von 8, Sterberisiko 1 von 28 Frauen). Ein relevanter Anteil der Diagnosen und Therapien stellen auch beim Mammakarzinom eine Überdiagnose und Übertherapie dar [18, 42]. Ein Grund, warum auch die Movember Foundation in einer Analyse zum Forschungsbedarf im PCa aufzeigte, dass die Verbesserung von Früherkennung und Diagnose den höchsten Forschungsbedarf überhaupt besitzt [20]. Zudem ist dies als hauptsächliche Ursache dafür anzunehmen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss Ende 2020 selbst die einmalige Basis-PSA-Messung als GKV-Leistung (Gesetzliche Krankenversicherung) abgelehnt hat, während hingegen das Mammakarzinomscreening GKV-finanziert wird.

» Der Baseline-PSA-Wert zum richtigen Zeitpunkt ist eine wichtige Grundlage zur Risikoeinschätzung

» Der Baseline-PSA-Wert zum richtigen Zeitpunkt ist eine wichtige Grundlage zur Risikoeinschätzung

Diesen Fragestellungen zur Früherkennung des PCa soll im Folgenden nachgegangen werden: Wie hoch ist das Ausmaß an Überdiagnostik und Überthe-

rapie durch das bisherige Konzept der Früherkennung wirklich? Welche Faktoren gilt es im Rahmen einer individualisierten Früherkennung mit dem Patienten abzuwägen? Durch Einsatz welcher Früherkennungsinstrumente kann die Überdiagnose und Übertherapie verringert werden?

Überdiagnostik und Übertherapie

Zugunsten der frühen Erkennung signifikanter PCa wurde in der Vergangenheit insbesondere mit der alleinigen Verwendung des PSA-Werts der „trade-off“ einer erhöhten Detektionsrate klinisch nicht-signifikanter Karzinome in Kauf genommen. In der Folge dieser Überdiagnostik von Tumoren mit niedrigem Progressionsrisiko und meist fehlender unmittelbarer Behandlungsindikation steigt zum einen die Rate an Karzinomen, die aufgrund des gleichen krebsspezifischen Überlebens wie bei kurativer Therapie aktiv überwacht werden können. Gleichzeitig nimmt aber auch die Rate unnötiger definitiver Therapien zu, sodass in diesem Zusammenhang i. Allg. von Übertherapie gesprochen wird.

Viele Studien haben versucht, das Ausmaß der Überdiagnostik und -therapie durch PCa-Screening zu quantifizieren und charakterisieren. Allerdings hängen die Resultate stark von den Definitionen der beiden Begrifflichkeiten, der Studiendauer und der untersuchten Populationen ab. Aus epidemiologischer Sicht ist Überdiagnose dabei die Detektion eines Tumors, der ohne Screening während der Lebenszeit nie gefunden worden wäre – entweder aufgrund der Tumorcharakteristika oder der Lebenserwartung zu diesem Zeitpunkt [51]. Übertherapie beschreibt den fehlenden Vorteil durch die Maßnahme bei gleichzeitig entstehenden Nebenwirkungen und unnötigen Kosten.

Die gemessenen Anteile überdiagnostizierter Karzinome entsprechend des epidemiologischen Verständnisses variieren in Studien zwischen 22–67 % [12, 42]. Die Anzahl durch Screening zusätzlich zu diagnostizierender Überdiagnosen, um einen Tod an einem PCa zu verhindern („number needed to detect“), beträgt zwischen 5–58 [9, 35].

Gemäß Daten der ERSPC-Studie sinkt diese jedoch mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung. Während sie in der Studie nach 9 Jahren Follow-up noch 48 betrug, nahm sie nach 16 Jahren auf 18 ab [16]. Die Häufigkeit von Überdiagnostik scheint darüber hinaus bei Männern afroamerikanischer Herkunft höher zu sein.

Aus klinischer Sicht werden überdiagnostizierte Karzinome in der Regel mit Niedrig-Risiko-Karzinomen (z. B. definiert nach d'Amico) gleichgesetzt. Aus Registerstudien wie der CaPSURE-Database kann abgeleitet werden, dass die Rate dieser Karzinome ca. 41 % beträgt und eine zunehmende Tendenz zeigt (Zunahme um 15,4 % zwischen 1989 und 2001; [10]). In Biopsie- und Prostatektomiestudien betrug die Rate

der Niedrig-Risiko-Karzinome bis zu 31,6 % in Screeningpopulationen und 46,8 % im Rahmen von Rebiopsien [28, 30].

Daten zur Häufigkeit von Übertherapie existieren ebenso aus diversen Registerstudien. Nach Miller et al. [25] erhielten 55 % der Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Karzinom in der SEER-Datenbank („surveillance epidemiology and end results“) zwischen 2000–2002 eine radikale Therapie. In späteren Analysen aus dieser Datenbank konnte außerdem gezeigt werden, dass die Intensität des PCa-Screenings auch die Wahrscheinlichkeit für eine radikale Therapie erhöhte [36].

Das Ausmaß der tatsächlichen Überdiagnostik und -therapie abschließend zu bestimmen, bleibt aufgrund der hete-

Hier steht eine Anzeige.



rogenen Datenlage erschwert. Dennoch ist es von entscheidender Bedeutung, in der Patientenberatung für eine individualisierte Früherkennung auf das damit einhergehende Risiko unnötig erkannter und therapierter PCa einzugehen.

» Patienten mit Niedrig-Risiko-Karzinomen sollte eine aktive Überwachung angeboten werden

Um der Übertherapie zu begegnen, sollte Patienten mit Niedrig-Risiko-Karzinomen eine aktive Überwachung, entsprechend der in den Leitlinien empfohlenen Einschlusskriterien, wenn immer möglich angeboten werden.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen

Neben dem Risiko der Erkennung und Behandlung nicht-therapiebedürftiger PCa müssen Patienten zum Zeitpunkt der Aufklärung über eine Früherkennung ein detailliertes Bild über die möglichen Folgen und Nebenwirkungen der sich möglicherweise anschließenden kurativ intendierten Therapien erhalten.

Umfassende Ergebnisse der patientenbasierten Lebensqualität nach RP im Vergleich zur Strahlentherapie und zu Patienten unter Active Monitoring liefert die britische ProtecT-Studie (Prostate Testing for Cancer and Treatment; [11]). 1643 Patienten wurden hierbei vor, 6 und 12 Monate sowie jährlich nach Randomisierung zu funktionellen, psychologischen Ergebnissen und generellem Gesundheitszustand befragt. Die Inkontinenz wirkte sich v. a. in den ersten 2 Jahren am stärksten nach Prostatektomie auf die Lebensqualität aus. Je länger allerdings die Nachbeobachtungszeit war, desto mehr glichen sich die Ergebnisse zwischen den drei Gruppen wieder an. Irritative Miktionsymptomatik („lower urinary tract symptoms“, LUTS) und Nykturie traten 6 Monate nach Strahlentherapie etwas häufiger auf. Die erektile Funktion wurde von 67 % der Männer vor Therapie als für den Geschlechtsverkehr ausreichend beschrieben. Sechs

Urologe 2021 · 60:602–609 <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01519-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

N. Westhoff · J. von Hardenberg · M.-S. Michel

Intelligente Prostatakarzinomfrüherkennung 2021 – mehr Nutzen als Schaden

Zusammenfassung

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) ist die Basis der Früherkennung des Prostatakarzinoms als häufigste Tumorentität des Mannes in Deutschland und Europa. Große Screeningstudien zeigen, dass hierdurch die Inzidenz lokal fortgeschrittener und metastasierter Stadien reduziert werden kann. Auch ein Effekt auf die krebspezifische Mortalität konnte belegt werden. Da mit einer frühzeitigen Erkennung klinisch signifikanter Karzinome aber auch eine Überdiagnostik und Übertherapie nicht-signifikanter Karzinome mit nachfolgenden therapieassoziierten Nebenwirkungen einhergehen kann, muss die moderne Früherkennung individualisiert

und risikoadaptiert erfolgen. Trotz der Ablehnung eines Baseline-PSA-Werts als GKV-Leistung (Gesetzliche Krankenversicherung) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 2020 stellt dieser einen elementaren Baustein dieses Früherkennungskonzepts dar und sollte durch die verfügbaren validierten Instrumente zur optimierten Erkennung signifikanter Karzinome ergänzt werden.

Schlüsselwörter

Prostataspezifisches Antigen · Prostatektomie · Biopsie · mpMRT · Active Surveillance

Intelligent early prostate cancer detection in 2021: more benefit than harm

Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) is used for early detection of prostate cancer which represents the most frequent cancer diagnosed in men in Germany and Europe. Results of the largest screening trials revealed that PSA testing reduces the incidence of locally advanced and metastatic prostate cancer and shows an effect on cancer-specific mortality. However, since early diagnosis also results in overdiagnosis and overtreatment of insignificant cancers with associated morbidities, there is a need for a more

individualized and risk-tailored modern strategy. The PSA at baseline is an important part of this strategy although the German Federal Joint Committee declined its financial coverage by health insurances. Available validated instruments should accompany the baseline PSA to optimize detection of clinically significant prostate cancer.

Keywords

Prostate specific antigen · Prostatectomy · Biopsy · mpMRI · Active surveillance

Monate nach Therapie gaben dies nur noch 22 und 12 % nach Bestrahlung bzw. Prostatektomie an. Nach passagerer Verbesserung in beiden Gruppen lagen die Raten nach 6 Jahren bei 27 und 17 %.

Wichtig zu beachten ist, dass auch bei Patienten ohne aktive Therapie die Raten von 52 % vor Beginn auf 30 % nach 6 Jahren sanken. Vergleichsdaten zur Entwicklung bei gesunden Personen im gleichen Alter liegen nicht vor. Eine Beeinträchtigung der Darmfunktion und hierdurch der Lebensqualität wurde primär nach Strahlentherapie berichtet. Zwischen den drei Gruppen ergaben sich in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede.

Zur weiteren Übersicht über die Entwicklung von prä- zu posttherapeutischen funktionellen Ergebnissen nach RP dienen Daten von 7324 Patienten, die im Rahmen der PCO-Studie (Prostate Cancer Outcome) im Juli 2020 erhoben wurden [37]. Als Messinstrument wurde hier der validierte EPIC-26-Fragebogen (Expanded Prostate Cancer Index Composite with 26 items) zur Erfassung der Lebensqualität vor und nach einer Therapie bei PCa genutzt [50]. Betrachtet man die Differenzen der Ergebnisse der lokal begrenzten Karzinome mit niedrigem Risiko (potenziell überdiagnostizierte Karzinome), so ergeben sich in allen Altersgruppen jeweils klinisch signifi-

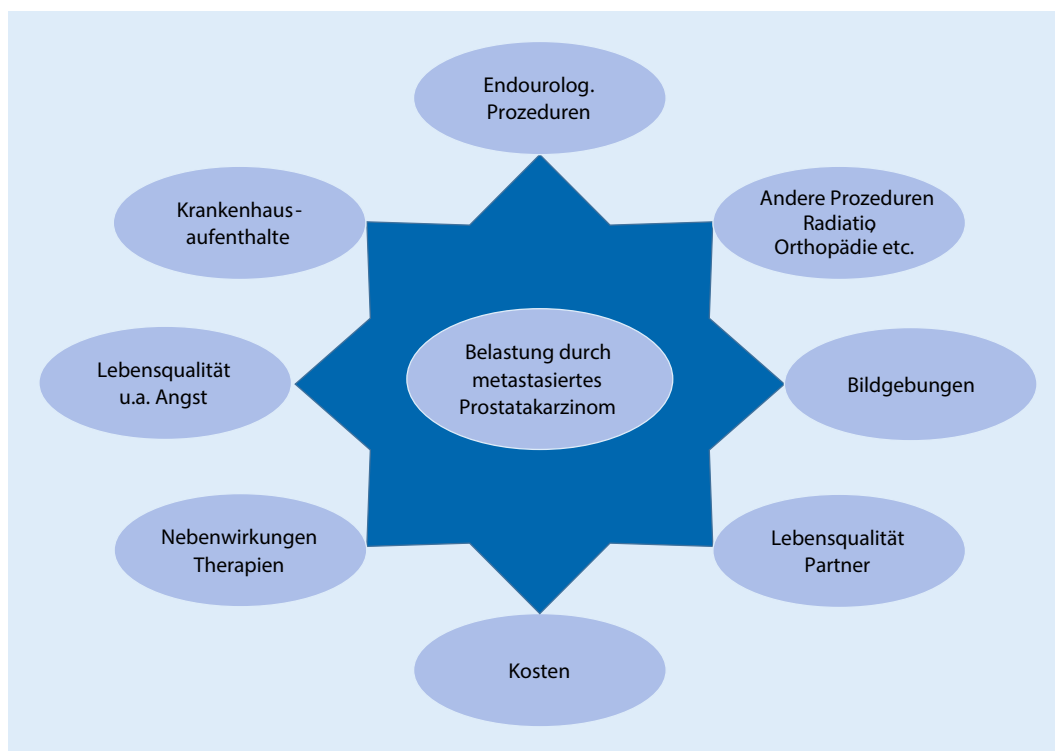


Abb. 1 ◀ Auswirkungen und Belastungen, mit denen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom im Laufe ihrer Erkrankung und Therapie konfrontiert werden und deren Verhinderung das wesentliche Ziel der Früherkennung darstellt

kante Unterschiede durch die Therapie in Bezug auf Inkontinenz und erektile Dysfunktion [39]: Reduktion der Kontinenz um –17,1 bis –20,1 Punkte (klinisch signifikante Differenz ab 6–9 Punkten), Reduktion der erektilen Funktion um –27,4 bis –36,1 Punkte (klinisch signifikante Differenz ab 10–12 Punkten). Eine stärkere Inkontinenz betrifft dabei v.a. die Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen, die deutlichste Zunahme der erektilen Dysfunktion gaben die Patienten < 60 Jahre an. Hinsichtlich irritativer/obstruktiver Symptomatik, gastrointestinaler Beschwerden sowie hormoneller Funktion/Vitalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

» Es besteht ein Bestreben nach einer Reduktion der Nebenwirkungen nach kurativer Therapie

Auch wenn insbesondere Inkontinenz und erektile Dysfunktion Folgen der Prostatektomie darstellen, so sollten weitere gravierende Spätfolgen nach Strahlentherapie ebenfalls Beachtung finden: Neben Zweitmalignomen sind

dies insbesondere die radiogene Zystitis und Proktitis, die zu häufigen Hospitalisierungen, urologischen, rektoanal und weiteren großen operativen Folgeeingriffen führen können [49].

Dass weiterhin ein Bestreben nach einer Reduktion der Nebenwirkungen nach kurativer Therapie besteht, zeigten kürzlich die Untersuchungen zu adjuvanten und Salvage-Therapien nach radikaler Prostatektomie: Gemäß aktueller Daten der RADICALS-Studie können die funktionellen Einbußen nach adjuvanter Bestrahlung durch verzögerten Therapiebeginn zukünftig möglicherweise reduziert werden [43].

Metastasierung und krebsspezifische Mortalität

Den möglichen therapieassoziierten Nebenwirkungen der kurativen Therapie müssen die belegten Vorteile der Früherkennung und Konsequenzen bei Unterlassen selbiger gegenübergestellt werden.

Die bereits zuvor erwähnte Cochrane Analyse von Vernooij et al. [46] hat gezeigt, dass neben der PCa-spezifischen Mortalität das Auftreten von Metastasen durch eine Prostatektomie reduziert werden konnte. Nach 12 Jahren wurden

in der ERSPC-Studie (Alter 55–69 Jahre) PCa-Metastasen bei 256 Männern im Screeningarm und 410 Männern im Kontrollarm diagnostiziert [34]. Daraus ergab sich eine Risikoreduktion um 42 % für die Diagnose von Metastasen unter Männern, die tatsächlich gescreent wurden (30 % in der Intention-to-Screen-Analyse; HR 0,70; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,60–0,82; $p = 0,001$). Damit können durch eine Früherkennung bei einer relevanten Anzahl von Patienten verschiedene Belastungen durch ein metastasiertes PCa hinausgezögert oder verhindert werden (■ Abb. 1). Die Gesamtheit der Belastungen einer Therapie im metastasierten Stadium für den Patienten, seine Angehörigen und die Kosten für das Gesundheitssystem sind in keiner Studie bislang umfassend betrachtet und unterliegen aufgrund neuer Therapiealgorithmen einer stetigen Veränderung.

Die Heterogenität in der Literatur macht auch einen exakten Vergleich der Lebensqualität im metastasierten PCa schwierig [40]. Konsistent in der Literatur wird eine schlechtere Lebensqualität von PCa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben. Das Ausmaß der Lebensqualitätseinschränkung ist abhängig von Erkrankungsstadium,

Tab. 1 Beispiele von Risikokalkulatoren für die Einschätzung eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zur Biopsieindikationsstellung [27]

Risiko-kalkulator	Eingeschlossene Parameter	csPCa-Risiko Cut-off für Indikation zur Biopsie	Reduktion von Biopsien (%)	Reduktion cisPCa ^a (%)	Verpasste csPCa ^b (%)
Nur klinische Parameter					
ERSPCRPCRC [31]	PSA	≥ 4 %	32	25	5
	DRU				
	TRUS				
	Volumen				
Sunnybrook [26]	Herkunft	≥ 4 %	25	22	5
	Alter				
	Familienanamnese				
	PSA				
	PSA-Quotient				
	DRU				
AUA-Symptom-Score					
Klinische Parameter und Biomarker					
Van Neste et al. (SelectMDx) [45]	Genpanel im Urin (HOXC6, DLX1)	n.b.	42	n.b.	2
	Alter				
	PSA				
	DRU				
	Volumen				
Klinische Parameter und mpMRT					
MRI-ERSPC-RC3 [29]	Alter	≥ 10 %	14	13	10
	PSA				
	DRU				
	TRUS				
	Volumen				
	PI-RADS				
Van Leeuwen et al. [22]	Alter	≥ 10 %	28	13	3
	PSA				
	DRU				
	Familienanamnese				
	PI-RADS				

csPCa klinisch signifikantes Prostatakarzinom; cisPCa klinisch nicht-signifikantes Prostatakarzinom; n. b. nicht bekannt, DRU digital-rektale Untersuchung, PI-RADS „prostate imaging reporting and data system“, TRUS transrektaler Ultraschall, PSA prostataspezifisches Antigen, AUA American Urological Association, mpMRT multiparametrische MRT

^aGleason-Score 3+3

^bGleason-Score ≥ 3+4

Therapie und Komplikationen durch die Primärtherapie.

Selbst im Falle einer sekundären Metastasierung stellte die initiale Lokaltherapie einen Vorteil dar: Lokalkomplikationen (z. B. Harnverhalt und Harnleiterobstruktion) traten nach einer Prostatektomie um fast zwei Drittel seltener auf [52].

Die ERSPC-Studie zeigte nach 16 Jahren Follow-up eine relative Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität um 20 % im Screeningarm [16]. In einer Metaanalyse zeigte sich in Studien mit niedrigem Risi-

ko für einen Bias unter Hinzuziehen der Rate von PCa-spezifisch bedingten Todesfällen aus Studien mit langer Nachbeobachtung durch das Screening eine Verhinderung von einem PCa-spezifischen Tod unter 1000 gescreenten Männern nach 13 Jahren (95 %-KI 0–1) und 3 Männern nach 18 Jahren (95 %-KI 1–4; [17]). Daten aus dem Deutschen Krebsregister belegen eine Reduktion der krebspezifischen Sterberate durch die PSA-Testung von 29,8 auf 18,8 pro 100.000 Männer zwischen den Jahren 1994 und 2017, ent-

sprechend einer relativen Reduktion der Mortalität um 37 % [4].

Durch das Screening konnte in der Metaanalyse von Ilic et al. [17] ebenso gezeigt werden, dass pro 1000 gescreenter Männer drei (95 %-KI 4–2) fortgeschrittene PCa (Stadium III und IV) weniger detektiert werden als ohne ein Screening.

Intelligente Früherkennung

Die moderne Früherkennung des PCa muss einen Spagat erfüllen, um folgendes entscheidendes Ziel für den Mann

zu erfüllen: Klinisch signifikante PCa mit Potenzial für eine lokale Progression und eine Metastasierung müssen rechtzeitig und sicher diagnostiziert werden, nicht-signifikante Karzinome gleichzeitig bestenfalls durch die Untersuchungen gar nicht diagnostiziert werden.

» Die moderne Früherkennung des PCa muss einen Spagat erfüllen

Hierzu sollten sich die folgenden neben dem PSA-Wert verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten zu Nutze gemacht werden, um die richtige Biopsieindikation zu bestimmen:

Identifikation von Risikogruppen. Entsprechend der S3-Leitlinie sollte die Empfehlung zur PSA-Testung ab einem Alter von 45 Jahren an Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren ausgesprochen werden [5]. Patienten sollten eine ausführliche Anamnese hinsichtlich familiärer PCa-Erkrankungen erhalten. Hierbei steigt das Risiko einer Erkrankung insbesondere in Abhängigkeit von Anzahl und Diagnosealter erstgradig Verwandter (Brüder, Vater). Zusätzlich zu einem früheren Untersuchungsbeginn (ab 40 Jahren) kann eine genetische Testung (u. a. *BRCA2*-Mutationen) anhand der Kriterien der „Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference“ (PPCCC) angeboten werden [14]. Patienten, die aufgrund eines benignen Prostatasyndroms 5 α -Reduktaseinhibitoren erhalten und damit eine 50 %ige PSA-Suppression haben, sollten aufgrund der hierdurch nachgewiesenen verzögerten Diagnosestellung mit schlechterem krebsspezifischem Überleben besondere Beachtung finden [33].

Baseline-PSA. Ein einmalig gemessener PSA-Wert im Alter von 45 Jahren kann zur Risikoeinschätzung für die spätere Erkrankung an einem klinisch signifikanten PCa entscheidend beitragen, wie beispielsweise die Screeningstudien an schwedischen Kohorten von Hans Lilja et al. [23] und Andrew Vickers et al. [48] zeigten: Die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung an einem PCa nach

> 20 Jahren steigt beispielsweise bei einem initialen PSA von 0,51–1,0 ng/ml von 8 auf 60 % bei einem initialen PSA \geq 3,01 ng/ml. Das Risiko für Metastasierung nach 20 Jahren steigt von 0,19 % bei einem PSA von 0,44–0,68 ng/ml auf 4,14 % bei einem PSA \geq 1,60 ng/ml. Männern, die über die Vor- und Nachteile der PSA-Früherkennung hinreichend aufgeklärt sind, kann somit ein individuelles Testintervall entsprechend ihrer Risikokonstellation durch Messung des Baseline-PSA angeboten werden. Die S3-Leitlinie empfiehlt folgende Intervalle ab 45 Jahren und bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren: bei PSA < 1 ng/ml alle 4 Jahre, PSA 1–2 ng/ml alle 2 Jahre, PSA > 2 ng/ml jährlich [5].

PSA-Dichte. Der PSA-Wert pro gemessenem Prostatavolumen (PSA-Dichte = PSA/Prostatavolumen) kann zur Differenzierung signifikanter und nicht-signifikanter Karzinome eingesetzt werden und ist auch Teil einiger internationaler Active-Surveillance-Kriterien. Hierbei findet insbesondere die physiologische Volumenzunahme im Alter Berücksichtigung bei der Wertung des PSA. Der optimale Grenzwert für die Prädikation eines signifikanten Karzinoms wird dabei noch diskutiert: Während beispielsweise in den Prostate Cancer Research International Active Surveillance- (PRIAS-)Kriterien ein Cut-off von 0,15 ng/ml angegeben wird, zeigten Ha et al. [15] eine höhere Sensitivität bis 76,7 % bei einem Cut-off von 0,085 ng/ml.

PSA-Dynamik. Die kontrollierte Beobachtung der Entwicklung des PSA-Wertes über einen Zeitraum kann zur Berechnung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und PSA-Verdopplungszeit führen. Ein jährlicher Anstieg zwischen 0,35–0,75 ng/ml wird hierbei mit einem höheren Risiko für ein Karzinom assoziiert [6, 8].

Multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata. Die mpMRT findet einen deutlich zunehmenden Einsatz in der Primärdiagnostik des PCa. Mittels T2-gewichteter Sequenz, Diffusion (diffusionsgewichtete Sequenzen, DWI), Perfusi-

Hier steht eine Anzeige.



on („dynamic contrast enhanced“, DCE) und standardisierter Befundung („prostate imaging reporting and data system“, aktuell PI-RADS v2.1) hat sich die Visualisierung tumorsuspekter Areale erheblich optimiert und erlaubt anschließend gezielte Biopsieentnahmen. Eine Vielzahl an prospektiven und retrospektiven Studien hat in den letzten Jahren den Nutzen der mpMRT in den verschiedenen Biopsieindikationen (biopsienaive Patienten, vorherige negative Biopsie, Active Surveillance) untersucht. Im Hinblick auf die optimierte Früherkennung signifikanter Karzinome ergeben sich dabei aktuell folgende relevanten Fakten und Kennzahlen: Die Sensitivität zur Detektion von ISUP ≥ 2 -Karzinomen (International Society of Urological Pathology) beträgt entsprechend des Cochrane Reviews von Drost et al. [13] bis 91 %, die Spezifität 37 %. Der Vorteil in der besseren Detektion klinisch signifikanter Karzinome gegenüber der systematischen Biopsie zeigt sich insbesondere nach vorher negativer Biopsie, die Raten bei Erstbiopsie rechtfertigen jedoch auch hier einen Einsatz. Drei prospektiv randomisierte kontrollierte Studien (PRECISION, MRI-First, 4M-Studie) zeigten, dass durch eine unauffällige mpMRT 18–49 % Biopsien vermieden werden können [19, 32, 44]. Bekannt ist aber auch, dass bei alleiniger Verwendung von mpMRT und gezielter Biopsie bei biopsienativen Patienten in bis zu 16 % ISUP ≥ 2 -Karzinome und bei Rebiopsien in bis 10 % ISUP ≥ 2 -Karzinome übersehen werden. Aus diesem Grund sollte die gezielte so lange weiterhin mit der systematischen Biopsie kombiniert werden, bis durch den „MRT-Pfad“ keine signifikanten Karzinome mehr übersehen werden. Noch wird durch die mpMRT mit anschließender kombinierter Biopsie also keine Reduktion von nicht signifikanten Karzinomen erzielt.

Risikokalkulatoren. Schließlich können durch verschiedene Kalkulatoren individuelle Risikostratifizierungen vorgenommen werden, die die Rate unnötiger Biopsien zur Vermeidung von Überdiagnostik reduzieren können. Hierzu gehören der Prostate Health Index (PHI; beinhaltet PSA, PSA-Quotient und [–2]

proPSA; [24]), der 4K-Score (PSA, PSA-Quotient, intaktes PSA und humanes Kallikrein 2, Alter, DRU-Befund und vorherige Biopsien; [47]) und neuere Kalkulatoren, die neben klinischen Parametern und Biomarkern im Serum oder Urin auch Befunde der mpMRT beinhalten (z. B. MRI-ERSPC-RC3; [1]; **Tab. 1**).

Fazit für die Praxis

- Patienten müssen bereits im Rahmen der Aufklärung zur Früherkennung durch Urologen über das Risiko von therapieassoziierten Nebenwirkungen informiert sein.
- Der PSA-Wert (prostata-spezifisches Antigen) ist in der Zusammenschau aller zu erhebender Befunde und des Wunsches und Alters des Patienten ein Baustein in der modernen Diagnostik.
- Der Baseline-PSA-Wert zum richtigen Zeitpunkt ist eine wichtige Grundlage zur Risikoeinschätzung.
- Die wichtigen Ziele der intelligenten Früherkennung sind die zunehmende Erkennung von Prostatakarzinomen, die kurativ therapiert werden können und die Reduktion von Erstdiagnosen im metastasierten Stadium.
- Viele etablierte Instrumente stehen zur Verfügung, die die frühe Erkennung signifikanter Karzinome verbessern und die Überdiagnose nicht-signifikanter Karzinome reduzieren können.
- Zur Vermeidung von Übertherapie muss der aktiven Überwachung breiter Raum gegeben werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. N. Westhoff
Klinik für Urologie
und Urochirurgie,
Universitätsmedizin
Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,
68167 Mannheim,
Deutschland
niklas.westhoff@medma.uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Westhoff, J. von Hardenberg und M.-S. Michel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM et al (2019) Prediction of high-grade prostate cancer following multiparametric magnetic resonance imaging: improving the rotterdam European randomized study of screening for prostate cancer risk calculators. *Eur Urol* 75:310–318
2. Deutsches Jugendinstitut e.V. Generationen-übergreifende Zeitverwendung: Großeltern, Eltern, Enkel. https://www.dji.de/fileadmin/user_upload/bibs2018/WEB_DJI_GenerationZeit.pdf. Zugriffen: 14. Febr. 2021
3. Federal Statistical Office Germany Older people in Germany and the EU. <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/meta/en/publications-en/older-people-in-germany-and-the-eu/113954>. Zugriffen: 14. Febr. 2021
4. (2015) 12. Ausgabe, Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_Deutschland_2019.pdf;jsessionid=A211FE192691A284683F57654921F569.2_cid372?__blob=publicationFile. Zugriffen: 14.02.2021
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> Abgerufen am 14. Febr. 2021
6. Berger AP, Deibl M, Strasak A et al (2007) Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 69:134–138
7. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U et al (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31:578–583
8. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al (1992) Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267:2215–2220
9. Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A et al (2011) Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *J Clin Oncol* 29:355–361
10. Dall'era MA, Hosang N, Konety B et al (2009) Sociodemographic predictors of prostate cancer risk category at diagnosis: unique patterns of significant and insignificant disease. *J Urol* 181:1622–1627 (discussion 1627)
11. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et al (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or

- radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1425–1437
12. Draisma G, Boer R, Otto SJ et al (2003) Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *JNCI* 95:868–878
 13. Drost FH, Osses D, Nieboer D et al (2020) Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 77:78–94
 14. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK et al (2020) Implementation of Germline testing for prostate cancer: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2019. *J Clin Oncol* 38:2798–2811
 15. Ha YS, Yu J, Salmasi AH et al (2014) Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology* 84:365–371
 16. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M et al (2019) A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 76:43–51
 17. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH et al (2018) Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 362:k3519
 18. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Kalager M et al (2017) Breast cancer screening in Denmark: a cohort study of tumor size and overdiagnosis. *Ann Intern Med* 166:313–323
 19. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al (2018) MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 378:1767–1777
 20. Kouspou MM, Fong JE, Brew N et al (2020) The Movember prostate cancer landscape analysis: an assessment of unmet research needs. *Nature reviews. Urology* 17:499–512
 21. Lampert T, Hoebel J, Kroll LE (2019) Soziale Unterschiede in der Mortalität und Lebenserwartung in Deutschland. Aktuelle Situation und Trends. *J Health Monit* 4:3–15
 22. Leeuwen PJ van, Hayen A, Thompson JE, Moses D, Shnier R, Böhm M et al (2017) A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU International* 120(6):774–781
 23. Lilja H, Ulmert D, Björk 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
 24. Loeb S, Catalona WJ (2014) The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 6:74–77
 25. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK et al (2006) Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 98:1134–1141
 26. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MAS, Appu S et al (2007) Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 25(24):3582–3588
 27. Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG (2019) Prediction medicine: biomarkers, risk calculators and magnetic resonance imaging as risk stratification tools in prostate cancer diagnosis. *Int J Mol Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms20071637>
 28. Postma R, Schroder FH, Van Leenders GJ et al (2007) Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)—Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *Eur Urol* 52:89–97
 29. Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K et al (2017) Combined clinical parameters and multiparametric magnetic resonance imaging for advanced risk modeling of prostate cancer—patient-tailored risk stratification can reduce unnecessary biopsies. *Eur Urol* 72(6):888–896
 30. Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L et al (2011) Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology* 77:548–552
 31. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, Bergh RCN van den, Bangma CH, Schröder FH (2010) A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 57(1):79–85
 32. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R et al (2019) Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 20:100–109
 33. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK et al (2019) Association of treatment with 5α-reductase inhibitors with time to diagnosis and mortality in prostate cancer. *JAMA Intern Med* 179:812–819
 34. 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
 35. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384:2027–2035
 36. Shao YH, Albertsen PC, Shih W et al (2011) The impact of PSA testing frequency on prostate cancer incidence and treatment in older men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 14:332–339
 37. Sibert NT, Wesselmann S, Kowalski C (2020) EPIC-26 Scores – Interpretationshilfe für Zentren und Patienten (Stand der Daten: 04/2018, Version 08/2018). Deutsche Krebsgesellschaft e. V.,
 38. Simbrich A, Semjonow A, Donner-Banzhoff N et al (2018) Practice of early detection of prostate cancer: Descriptive survey in preparation for the PSAInForm study. *Urologe A* 57:702–708
 39. Skolarus TA, Dunn RL, Sanda MG et al (2015) Minimally important difference for the Expanded Prostate Cancer Index Composite Short Form. *Urology* 85:101–105
 40. Smith-Palmer J, Takizawa C, Valentine W (2019) Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC. BMC Urol* 19:19
 41. Starker A, Buttmann-Schweiger N, Krause L et al (2018) Cancer screening in Germany: availability and participation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:1491–1499
 42. Telesca D, Etzioni R, Gulati R (2008) Estimating lead time and overdiagnosis associated with PSA screening from prostate cancer incidence trends. *Biometrics* 64:10–19
 43. Vale CL et al (2020) Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8)
 44. Van Der Leest M, Cornel E, Israel B et al (2019) Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 75:570–578
 45. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA et al (2016) Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 70(5):740–748
 46. Vernooij RW, Lancee M, Cleves A et al (2020) Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006590.pub3>
 47. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G et al (2008) A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 6:19
 48. Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg 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
 49. Wallis CJD, Glaser A, Hu JC et al (2018) Survival and complications following surgery and radiation for localized prostate cancer: an international collaborative review. *Eur Urol* 73:11–20
 50. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS et al (2000) Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 56:899–905
 51. Welch HG, Black WC (2010) Overdiagnosis in cancer. *JNCI* 102:605–613
 52. Won AC, Gurney H, Marx G et al (2013) Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int* 112:E250–255