

Serie

Hans-Joachim Luboldt
Herbert Rübben*Früherkennung
des ProstatakarzinomsPSA-Test nur nach Aufklärung und
Einwilligung des Patienten

Zusammenfassung

Da das fortgeschrittene Prostatakarzinom nicht heilbar ist und es keine effektive Prävention gibt, ist die Früherkennung des Prostatakarzinoms im organbegrenzten Stadium Grundvoraussetzung für eine kurative Therapie. Sie ist mithilfe der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) möglich. Sinnvoll ist es, einen PSA-Wert über 4,0 ng/mL nach Kontrolle und Ausschluss präanalytischer und analytischer Fehlerquellen durch eine Gewebeentnahme aus der Prostata weiter abzuklären. Es erscheint dagegen nicht gerechtfertigt, einem PSA-Test im Routineverfahren zuzustimmen, ohne den Patienten über Nutzen und Folgen einer Therapie aufgeklärt zu haben. Um das Für und Wider selber mit abschätzen zu können,

sollte der Patient in jedem Fall über die Möglichkeit der Früherkennung des Prostatakarzinoms durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) informiert werden.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, Patientenaufklärung, PSA-Test, Krebsfrüherkennung, Prostatektomie, Leitlinie

Summary

Early Detection of Prostate Carcinoma
by PSA Testing

Prostate cancer is incurable in advanced stages, and there is no effective way of preventing it. Consequently, early detection of organ-confined carcinomas of the prostate remains a pre-

requisite for a curative therapy. This can be achieved by determination of PSA (prostate-specific antigen) values. After assessing and excluding pre-analytical and/or analytical sources of inaccuracy, PSA values over 4.0 ng/mL should give rise to a biopsy. Wide-spread, routine PSA testing, however, is not justifiable, and should only be performed after taking the advantages and disadvantages of therapy into consideration. In any case, men should be informed about the possibility of early detected prostate cancer by means of PSA testing, allowing them to make an informed decision whether to undertake the test.

Key words: prostate carcinoma, informed consent, PSA test, early detection of cancer, prostatectomy, guideline

Das Prostatakarzinom ist im organbegrenzten Tumorstadium heilbar (11, 16, 18). Dies zeigen unter anderem Langzeitverlaufsbeobachtungen von Patienten, die radikal prostatektomiert worden sind. So leben nach 15 Jahren noch 84 Prozent der Männer, bei denen ein organbegrenztes Tumorstadium (pT2) pathologisch definiert worden ist, dagegen nur noch 33 Prozent der Männer mit organüberschreitenden Tumoren (pT3) (11).

Patienten mit einem schlecht differenzierten Prostatakarzinom sterben innerhalb von 10 bis 15 Jahren an diesem Tumor (2, 16). So zeigt zum Beispiel die retrospektive Analyse von 59 876 Patientendaten aus dem Register des Nationalen Krebsinstitutes der USA (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) einen deutlich erkennbaren Überlebensvorteil radikal prostatektomierter Patienten mit G-III-Tumoren gegenüber einer kontrollierten Beobachtung nach zehn Jahren (76 Prozent gegenüber 43 Prozent) (2, 16). Diese Studie kommt aufgrund der sorgfältigen Auswertung und exakten Datenerfassung einer randomisierten Studie nahe (13).



Mithilfe des prostataspezifischen Antigens (PSA) kann das Karzinom im organbegrenzten Stadium durch eine Gewebeentnahme entdeckt werden (17). Zurzeit ist ein Schwellenwert von 4 ng/mL zur weiteren Abklärung in Form einer Gewebeentnahme (mindestens sechs Proben) akzep-

tiert und in einer S3-Leitlinie festgeschrieben (www.awmf-leitlinien.de). Der PSA-Test hat einen positiv prädiktiven Wert von 17 bis 20 Prozent. Ungefähr bei jedem fünften Mann mit einem PSA > 4,0 ng/mL wird ein Karzinom in der Gewebebiopsie der Prostata gefunden. Bei PSA-Werten um 1 ng/mL müssen 40 Männer biopsiert werden, um ein Karzinom zu diagnostizieren (19).

Ein Kritikpunkt gegenüber einem ausgedehnten Früherkennungsprogramm besteht

darin, dass nicht jedes Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt werden muss.

Das Zeitfenster, in dem ein Prostatakarzinom in der präklinischen Phase verbleibt, beträgt 10 bis 14 Jahre (3). Hierin liegt das Problem: Das Zeitfenster für eine kurative Therapie scheint relativ groß zu sein. Es gibt jedoch bislang keine effiziente Strategie für eine kontrollierte Beobachtung und eine verzögerte Therapie mit kurativem Ansatz.

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert Rübben); Universität Duisburg-Essen

* für die S₃-Leitlinien-Entwicklungsgruppe

Für circa 15 bis 20 Prozent der Untersuchten führt die Früherkennungsuntersuchung mit der PSA-Bestimmung direkt zu einer Nachfolgeuntersuchung. Bei 80 bis 85 Prozent der Männer liegt der PSA-Wert unter 4 ng/mL. Die Aufforderung und Durchführung einer solchen Untersuchung mit Gewebeentnahme, die erst bei einer Bestätigung des erhöhten PSA-Wertes durchgeführt werden sollte, schränkt die Lebensqualität nur wenig ein (8).

Etwa vier bis sechs Prozent der Untersuchten benötigen eine kurzzeitige Schmerzmedikation nach der Biopsie (8). Im Sinne der evidenzbasierten Medizin gibt es noch keinen schlüssigen Nachweis durch eine randomisierte Studie, die belegt, dass ein Massenscreening mit der Bestimmung des PSA-Wertes die Mortalität am Prostatakarzinom senkt (21). Dies bedeutet jedoch nicht, dass dadurch der Nachweis der Unwirksamkeit für eine Früherkennung erbracht ist.

Eine randomisierte Screeningstudie aus Kanada beschreibt eine Mortalitätssenkung durch ein solches Screening (14). Diese Studie scheint statistischen Qualitätsanforderungen nicht zu genügen und erbringt in einer „intent to screen“-Analyse keinen sicheren Nachweis für eine Mortalitätssenkung (5, 23).

In einer prospektiv randomisierten skandinavischen Studie wird erstmalig nachgewiesen, dass die Therapie in Form der radikalen Prostatektomie gegenüber einer kontrollierten Beobachtung die karzinomspezifische Mortalität um 50 Prozent senkt (12). Diese Studie vergleicht ein Kollektiv von 6 95 Männern über einen medianen Zeitraum von 6,2 Jahren: 349 Patienten unterzogen sich einer radikalen Prostatektomie und bei 349 wurde kontrolliert abgewartet. In die Untersuchung wurden Patienten von 1989 bis 1999 mit einem mittleren Alter von 65 Jahren aufgenommen. Nur 10,4 Prozent der untersuchten Männer fielen dabei durch eine gezielte Früherkennung auf.

Im Hinblick auf die Fernmetastasierungsrate, die nach acht Jahren doppelt so hoch wie im behandelten Arm ist, wird deutlich, dass die Therapie in

der weiteren Beobachtung die Mortalität noch stärker beeinflussen wird. Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben nach durchschnittlich zwei bis fünf Jahren (18). Die in dieser Studie präsentierten Daten geben nicht den Stand heutiger Bedingungen wieder.

Die Patienten wurden überwiegend vor zehn Jahren operiert. Die hohe Anzahl von Lokalrezidiven nach einer Operation (40/347 entspricht 11,5 Prozent) deutet auf eine inkomplette Tumorentfernung hin. Im jeweiligen Studienarm sind rund 40 Prozent der Patienten mit Symptomen zum Arzt gekommen. In 75 Prozent der Fälle war der Tumor bei der Erstdiagnose zu tasten. Aktuell fallen fünf bis zehn

zurufen. So werden in Studien im Screeningarm Todesursachen falsch dem Zielkarzinom zugeordnet, wohingegen im Kontrollarm andere Erkrankungen den Tod durch das Karzinom verschleiern können. Die Feststellung der Todesursache ist komplex und stellt sich im Krankenhaus zum Beispiel anders dar als in der häuslichen Umgebung (4, 10).

Empfehlungen für die Behandlung

Weil das Prostatakarzinom im lokal begrenzten Tumorstadium, beispielsweise durch die radikale Prostatektomie, heilbar ist, erscheint es notwendig, einem Mann die Information über den Nutzen im Individualfall mitzuteilen (www.awmf-leitlinie.de). Nach einer ausführlichen Aufklärung über Folgen und Komplikationen der Therapie sollte dann bei Wunsch des Patienten der PSA-Test durchgeführt werden (*Textkasten*) (1, 13). Es erscheint nicht gerechtfertigt, einen PSA-Test im Routineverfahren zu bestimmen. So müssen insbesondere Begleiterkrankungen, die die Lebenserwartung einschränken können, beachtet werden.

Um das Vorgehen in Deutschland zu vereinheitlichen und Unsicherheiten anzusprechen, ist eine S3-Leitlinie entwickelt worden. Diese legt unter anderem auch eine standardisierte Aufklärung fest. Einzelheiten hierzu können unter der Internetadresse www.awmf-leitlinien.de abgerufen werden. Eine Früherkennung des Prostatakarzinoms ist zurzeit nur durch die Testung des PSA-Wertes möglich. Die rektale Tastuntersuchung sollte begleitend im Rahmen einer klinischen Untersuchung durchgeführt werden. Ein gesetzlich verankertes Früherkennungsprogramm, das den PSA-Test beinhaltet, wird momentan nicht befürwortet.

Der PSA-Schwellenwert von 4,0 ng/mL sowie die jährlich empfohlene Messung sind in Zukunft zu überdenken. Ein niedriger PSA-Wert kann zum Beispiel in größeren Zeiträumen kontrolliert werden (beispielsweise PSA < 0,6 ng/mL alle 4 Jahre) (9). Bei

Textkasten

Inhalt der Aufklärung

- Information über Risikofaktoren wie familiäre Belastung, Alter, Ernährung
- Lebenszeitrisiko, am Prostatakarzinom zu erkranken und zu sterben
- Bedeutung PSA, Wahrscheinlichkeit eines erhöhten Testergebnisses
- Möglichkeit einer negativen Biopsie nach erhöhtem PSA-Test
- Biopsieentnahme: Technik und Risiken
- Bedeutung der Therapie, Therapieformen, Nebenwirkungen

Prozent der Prostatakarzinome durch einen Tastbefund auf (6, 15, 20). Die Lebensqualität wird im Therapiearm sowie auch im Beobachtungsarm nach vier Jahren gleich bewertet (22).

Die Bestimmung des PSA-Wertes wird bereits häufig in der Frühdiagnostik angewendet. In randomisierten Studien führt dies zu so genannten PSA-Kontaminationen im Kontrollarm, die eine exakte Auswertung der Studien beeinflussen oder sogar unmöglich machen können. Es bleibt fraglich, inwieweit durch randomisierte Screeningstudien eine definitive Mortalitätssenkung überhaupt nachgewiesen werden kann (4, 7).

Ebenso scheint die Bewertung der Todesursachenstatistik durch fehlerhafte Einträge in Todesbescheinigungen statistische Verzerrungen hervor-

einem Anstieg über einen individuell festzulegenden Schwellenwert kann dann die Gewebeentnahme erfolgen. Nach Auswertung der Gewebeprobe wird mit dem Patienten die für ihn geeignete Therapie besprochen und festgelegt.

Wünscht der Patient den sicheren Ausschluss eines Prostatakarzinoms, so muss eine Aufklärung über den PSA-Test erfolgen, weil nur mit dessen Hilfe ein entsprechender Befund erhoben werden kann. Zu einer solchen Aufklärung ist der Arzt verpflichtet, um nicht in die Gefahr eines Behandlungsfehlers zu kommen.

Manuskript eingereicht: 16. 10. 2003; revidierte Fassung angenommen: 22. 12. 2003

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

An der Entwicklung der S3-Leitlinie zur PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms) waren beteiligt: J. Wolff, Bad Mergentheim; P. Fornara, Halle; L. Weißbach, Fürth; M. Wirth, Dresden; W. Lorenz, Marburg; M. Koller, Marburg; J. Gleißner, Wuppertal; P. Hammerer, Braunschweig; D. Hölzel, München; D. Jocham, Lübeck; R. Kreienberg, Ulm; Ch. Ligensa, Niederelbert; K. Miller, Berlin; L. Pientka, Herne; K. Bonkhoff, Homburg; P. Stieber, München; F.H.Schröder, Rotterdam

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1736–1738 [Heft 24]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit2404 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübben
Hufelandstraße 55
45122 Essen
E-Mail: herbert.ruebben@uni-essen.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Seuchenbekämpfung Fleckfieber



Foto: Keystone, Schweiz

München 1947. Entlausungsaktion an einem Straßenrand unter ärztlicher Aufsicht im Rahmen der Rückführung norddeutscher Evakuierter

Früherkennung des Prostatakarzinoms

Hans-Joachim Luboldt
Herbert Rübben*

PSA-Test nur nach Aufklärung und
Einwilligung des Patienten

Literatur

1. Advisory Committee on Cancer Prevention: Recommendations on cancer screening in the European union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–1478.
2. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998; 280: 975–980.
3. Auvin A, Maattanen L, Stenman UH, Tammela T, Rannikko S, Aro J et al: Lead-time in prostate cancer screening (Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 279–285.
4. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 167–173.
5. Boer R, Schroeder F: Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. *Prostate* 1999; 40: 130–131.
6. Catalona W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6 630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290.
7. de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE: Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European randomised screening for prostate cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98: 268–273.
8. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs HG, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH: Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 925–931.
9. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB: Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 2001; 58: 411–416.
10. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1025–1032.
11. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555–565.
12. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M et al: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–789.
13. Ito K, Schroder FH: Informed consent for prostate-specific antigen-based screening – European view. *Urology* 2003; 61: 20–22.
14. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE et al: Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83–91.
15. Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Husing J, Rubben H: Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol* 2001; 39: 131–137.
16. Lu-Yao GL, Yao SL: Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–910.
17. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–848.
18. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–1597.
19. Schroder FH, Wildhagen MF: Low levels of PSA predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Urology* 2002; 59: 462.
20. Schroeder F, Bangma C: The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997; 79: 68–71 (Suppl.1).
21. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C, Wasem J: PSA-Screening beim Prostatakarzinom – HTA-Bericht. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft 2001.
22. Steineck G, Helgesen F, Adolffson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ et al: Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790–796.
23. Windeler J: Neue Trends in der Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms. *Leserbrief. Intern Prax* 2003; 44: 1–3.