

1. Epidemiologie, Screening und gesetzliche Früherkennung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland der häufigste bösartige Tumor, der beim Mann diagnostiziert wird [43] (Abb.1). Seine Inzidenz stieg im Zeitraum von 1995 bis 2002 von 89,0 pro 100000 auf 120,7 pro 100000. Dies war vor allem durch eine Verbesserung der Methoden zur Früherkennung, eine Intensivierung von Screeningmaßnahmen und durch eine Zunahme der mittleren Lebenserwartung bedingt. Nach Lungen- und Darmkrebs stand das Prostatakarzinom bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen mit 11422 Sterbefällen im Jahr 2002 an dritter Stelle [43]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren, 5 Jahre höher als bei Krebs insgesamt. Da das Prostatakarzinom im Frühstadium kurativ behandelt werden kann und eine primäre Prävention nicht möglich ist, erscheinen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen vor allem in der Altersgruppe der 50-70jährigen sinnvoll.

Seit Ende der 80er Jahre kam es in mehreren europäischen Ländern und in den USA zu einem sprunghaften Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms. In den USA stieg sie im Zeitraum von 1986 bis 1992 in den vom Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm erfassten Gebieten um 100%, nämlich von 118,6 auf 237,0 pro 100.000 Einwohnern [49]. Zu diesem Zeitpunkt wurde der seit 1986 von der Food and Drug Administration zur Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms zugelassene PSA-Test zusätzlich mit steigender Tendenz zur Früherkennung eingesetzt [28].

Eine ähnliche Entwicklung zeichnete sich auch in Deutschland ab. So geht aus dem Saarländischen Krebsregister ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz im Zeitraum von 1990 bis 1994 hervor - nämlich von 63,5 auf 88,2 pro 100.000 der Bevölkerung - der bis ins Jahr 2003 anhielt und zu diesem Zeitpunkt bei 176,4 pro 100.000 lag [36].

Diese Veränderung wird auch von Becker beschrieben, der sich auf Daten aus dem Saarländischen Krebsregister und dem Robert-Koch-Institut bezieht [3]. Demnach stieg die Anzahl der Prostatakrebsneuerkrankungen im Zeitraum von 1990 bis 1998 von 24000 auf 31000, eine Zunahme von 32%. Die Mortalität an Prostatakrebs blieb indes nach einem Anstieg in den 70er Jahren im weiteren Verlauf nahezu unverändert und liegt seither bei ca.11000 bis 12000 Todesfällen pro Jahr (Abb.2)

Auch in den Niederlanden wurde eine Steigerung der Prostatakarzinom-Inzidenz zwischen 1989 und 1995 festgestellt [51]. Diese Entwicklung wird mit der erhöhten

Entdeckungsrate von klinisch unauffälligen Tumoren in Verbindung gesetzt, die insbesondere durch den Einsatz des PSA-Tests erfasst wurden.

Um die Epidemiologie des Prostatakarzinoms besser nachvollziehen zu können, muss der natürliche Verlauf der Krankheit Prostatakrebs in Betracht gezogen werden. In einer Studie in Schweden wurde der natürliche Verlauf des Prostatakarzinoms an 223 mit einem Karzinom diagnostizierten Patienten über einen Zeitraum von 21 Jahre untersucht [30]. Während die meisten Karzinome im Zeitraum der ersten 10 bis 15 Jahre einen eher indolenten Verlauf aufwiesen, konnte eine Progression des Tumors sowie eine generalisierte Metastasierung vor allem in der Beobachtungsperiode vom 15. bis zum 20. Krankheitsjahr verzeichnet werden. Nicht zuletzt sank auch die Prostatakrebs-Spezifische-Überlebensrate in dieser Zeit von 78,7 % auf 54,4%. Aufgrund ihrer Ergebnisse plädiert diese Studie für eine frühe, radikale Therapie bei Patienten mit einer voraussichtlich langen Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Auch die Studie von Bill-Axelson et al. beschreibt eine Reduktion der Prostatakrebs-Mortalität nach einer Prostatektomie vor allem in der Altersgruppe der unter 65jährigen [6]. Bei älteren Patienten ist die Therapie durch Prostatektomie im Vergleich zum watchful-waiting, bei dem lediglich symptomatisch therapiert wird, nicht mehr von Vorteil.

Aus diesen Studien wird deutlich, wie wichtig eine frühe Diagnose und die damit verbundene rechtzeitige Einleitung einer radikalen Therapie in Bezug auf eine Lebensverlängerung ist.

Im Rahmen der Krebsfrüherkennung sieht das Vorsorgeprogramm der GKV seit 1971 für Männer ab dem 45. Lebensjahr unter anderem die Untersuchung der Prostata vor [56]. Sie umfasst die digito-rektale Tastuntersuchung (DRU), sowie die Befragung nach Symptomen. Neben der DRU sind auch der transrektale Ultraschall (TRUS) und seit Ende der 80er Jahre die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), ein Glykoprotein, das in den Ductuli prostatae gebildet wird und zur Verflüssigung des Samens beiträgt, Bestandteile eines multimodalen diagnostischen Konzepts zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

Um diese drei Untersuchungsmethoden bezüglich ihrer Validität miteinander vergleichen zu können, bedient man sich vor allem der Sensitivität, welche angibt, in wiefern ein Test in einer untersuchten Bevölkerungsgruppe Kranke richtig als krank identifiziert, und der Spezifität, die beschreibt, wie viele Gesunde dieser Gruppe korrekt als gesund erkannt werden [15].

Abb.3 gibt einen Überblick über Sensitivität, Spezifität und Positive Predictive Value (PPV), die den Anteil der Personen mit positiven Testergebnissen beschreibt, die tatsächlich eine Erkrankung aufweisen und sich aus Sensitivität, Spezifität und der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Bevölkerungsgruppe ergibt.

Bei der PSA Bestimmung macht man sich die Tatsache zu Nutzen, dass seine Konzentration im Serum bei verschiedenen Erkrankungen der Prostata, wie bei einer Entzündung, einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder auch bei bösartigen Neubildungen, erhöht ist [10]. Karzinomzellen geben hierbei ca. 10 bis 12mal mehr PSA in das Serum ab als benigne Prostataepithelien. Ein Gramm Adenomgewebe führt demnach zu einer PSA-Wert Erhöhung von 0,1 bis 0,3 ng/ml, wohingegen ein Gramm Karzinomgewebe den Serumspiegel um ungefähr 3,3 ng/ml erhöht. Da die meisten Karzinome auch mit einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (BPH) assoziiert sind, hängt die Höhe des PSA-Wertes von der Größe des begleitenden Adenoms ab [24].

Etablierte Referenzwerte bei der PSA gestützten Früherkennung liegen in den Bereichen <4 ng/ml, 4-10ng/ml und >10 ng/ml als Konzentration des Gesamt-PSA im Serum, wobei bei einem Wert > 10 ng/ml der Tumor meist nicht mehr organbegrenzt ist [10]. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt eine stanzbiopsische Gewebeentnahme zur pathohistologischen Diagnosesicherung ab einem Schwellenwert von 4 ng/ml [1].

Die Problematik der momentanen Prostatakrebs-Früherkennung besteht darin, dass viele Männer „privat“ ihren PSA-Wert messen lassen und ihrem eigenen Ermessen nach entsprechend handeln („Verdecktes Screening“). Diese Tatsache birgt vor allem die Gefahr, Ergebnisse großer Studien zu verfälschen, da dem Kontrollarm zugeordnete Männer häufig verdecktes Screening betreiben.

Die digito-rektale Tastuntersuchung ist nicht nur eine schnelle und einfache, sondern auch kostengünstige Methode, um die Verdachtsdiagnose *Prostatakarzinom* zu stellen. Die Mehrzahl der Tumore befindet sich im peripheren Anteil der Prostata und ist somit ab einem Volumen von ca. 1ml mit der DRU erfassbar [62]. Tumore, die sich nicht im dorsalen, also dem Rektum zugewandten Anteil der Prostata befinden, entziehen sich allerdings der Diagnose durch die DRU und müssen folglich durch andere Untersuchungsverfahren entdeckt werden [24].

Der transrektale Ultraschall hat unter anderem den Zweck, Tumore, die durch einen erhöhten PSA-Wert auffällig werden, aber durch die DRU nicht erfasst werden können, aufzufinden. Die sich im Ultraschall zu ungefähr 60% als echoarme Struktur

darstellenden Karzinome, sind allerdings nur schwer von beispielsweise fokalen Entzündungsherden oder Zysten zu differenzieren, die ebenfalls als echoarme Areale imponieren können. Des Weiteren stellen sich die verbleibenden 40% der Karzinome gegenüber dem umgebenden Gewebe als echoreich oder echogleich dar, was die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens deutlich mindert. So liegt zum heutigen Zeitpunkt die Bedeutung des TRUS vor allem in der gezielten, anatomisch orientierten Biopsie, zur Diagnosesicherung eines Prostatakarzinoms [24].

Ob die derzeitigen Verfahren der Früherkennung das eigentliche Ziel des Screenings, nämlich auf Dauer eine Senkung der Mortalität herbeizuführen, erfüllen, wird derzeit in drei großen Studien untersucht: der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [18,48], der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial [27] in den USA und der Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) Studie in England [17]. Bei allen drei Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte kontrollierte Studie, die, durch Ausblendung jeglicher Art von Verzerrung, als einzige Methode einen Rückgang der Mortalität belegen kann. Problematisch aber ist die Gewährleistung einer Strukturgleichheit der verschiedenen Untergruppen. Beim Prostatakarzinom kommt hier besonders das wachsende öffentliche Wissen um den PSA-Test zum Tragen, welches immer mehr zu verdecktem Screening innerhalb der Kontrollgruppen führt. Donovan et al. beschreiben, dass es dennoch möglich ist, eine kontrollierte randomisierte Studie zu führen und die Teilnehmer dabei den verschiedenen Therapiegruppen, nämlich „Strahlentherapie“, „Operation“ und „Überwachung“ zuzuordnen [17]. Ergebnisse dieser oben genannten drei großen Studien werden allerdings voraussichtlich nicht vor 2008 vorliegen.

Die Begriffe „Vorsorgeuntersuchungen“ und „Früherkennungsmaßnahmen“ gehören im Rahmen der Prävention beide in die Gruppe der Sekundärprävention. Ziel dieser Art der Prävention ist es, Krankheiten, die bereits durch Anzeichen festzustellen sind, zu erkennen und damit durch eine rechtzeitige Intervention den Verlauf günstig zu beeinflussen oder sogar den Ausbruch der Krankheit zu verhindern. So richtet sich die Sekundärprävention auf den Zeitpunkt zwischen Krankheitsbeginn und der konventionellen Diagnosestellung, um die Prävalenz von Krankheiten zu senken. Bei Früherkennungsuntersuchungen geht die Initiative zur Abklärung vom Patienten aus, indem er den Arzt aufsucht, ohne dass Symptome ihn dazu zwingen. Früherkennungsuntersuchungen werden somit auch als opportunistisches Screening bezeichnet. Ebenso wird das Screening (Massenscreening) zur Sekundärprävention

gezählt. Damit wird ein Prozess bezeichnet, bei dem Krankheiten bei asymptomatischen Menschen mit Hilfe von schnellen und in großem Maßstab flächendeckend durchgeführten Tests erkannt werden können. Das Screening ist allerdings kein diagnostischer Test, vielmehr differenziert es zwischen „offensichtlich gesund“ und „wahrscheinlich krank“. Folglich kommt es nach Screeninguntersuchungen häufig zu weiteren diagnostischen Maßnahmen, um den aufgedeckten Verdacht durch eine Diagnose zu verifizieren oder zu verwerfen. Die Initiative geht hier ausschließlich vom Untersucher bzw. vom Staat aus. So werden in der Regel Probanden nach einem Zufallsprinzip ausgesucht und dann zu einer Screeninguntersuchung eingeladen.

Die WHO (World Health Organisation) hat zehn Kriterien zusammengestellt, die eine Erkrankung erfüllen muss, um für sie ein Screeningprogramm einzuführen [46]:

1. Die zu entdeckende Erkrankung muss ein wichtiges Gesundheitsproblem nicht nur für den einzelnen, sondern auch für die Gesellschaft darstellen,
2. es muss ein anerkanntes Therapieverfahren existieren,
3. es müssen Kapazitäten für die Diagnose und die Behandlung vorhanden sein,
4. es muss ein anerkanntes Latenz- oder Frühstadium der Erkrankung existieren,
5. der natürliche Verlauf, einschließlich der Entwicklung von einem latenten zu einem manifesten Stadium, muss bekannt sein,
6. es muss ein zur Früherkennung geeigneter Test zur Verfügung stehen,
7. der angewandte Test muss für die Probanden akzeptabel sein,
8. es muss eine Übereinstimmung bestehen, wer als Patient behandelt und wessen Krankheitsverlauf lediglich beobachtet wird,
9. die Kosten der Entdeckung sowie der weiteren Behandlung sollten in Relation zu den gesamten Gesundheitsausgaben abgewogen werden,
10. die Untersuchung sollte einen kontinuierlichen Prozess und keine einmalig Aktion darstellen.

Die meisten dieser Kriterien scheint das PSA-gestützte Prostatakrebscreening zu erfüllen. So ist das Prostatakarzinom in Deutschland der häufigste bösartige Tumor, der beim Mann diagnostiziert wird, und liegt bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen an dritter Stelle [43]. Die radikale Prostatektomie ist als Therapie ein effizientes Verfahren zur kurativen Behandlung, besonders dann, wenn es sich in frühen Stadien (T1-T2) befindet. Ebenso sind durch die medizinische Versorgung der

westlichen Industriestaaten die Kapazitäten für ein PSA-Screening und die damit verbundene Therapie ohne Zweifel gewährleistet. Da das Prostatakarzinom meist sehr langsam wächst, hat ein Screeningprogramm gute Chancen, in der Zeit zu greifen, in der das Prostatakarzinom noch in einem organbegrenzten Stadium ist. Ein adäquater Screeningtest steht mit dem PSA-Test vor allem in Kombination mit der digitalen rektalen Untersuchung zur Verfügung. So liegt die PPV dieser beiden Untersuchungsverfahren, wenn sie zusammen eingesetzt werden, bei 51% [39]. Die Problematik beim Prostatakarzinom bezüglich eines Screenings liegt vor allem darin, dass durch den PSA-Test nicht zwischen schnell wachsenden, gefährlichen Tumoren und langsam wachsenden, weniger gefährlichen, so genannten insignifikanten Tumoren unterschieden werden kann. Laut Epstein et al. sind diese Tumoren kleiner als 0,2 cm³ groß, auf die Prostata begrenzt und haben einen Gleason-Score kleiner als 7. Die signifikanten Karzinome wurden von den genannten Autoren durch drei weitere Untergruppen näher definiert: minimale Karzinome mit 0,2 bis 0,3 cm³ Größe, auf die Prostata begrenzt und einem Gleason-Score unter 7, moderate Karzinome mit einer Größe über 0,5cm³ oder mit einer Penetration der Prostatakapsel und einem Gleason-Score unter 7, sowie fortgeschrittene Karzinome mit einer Kapsel-Penetration, einem Gleason-Score größer oder gleich 7 mit Infiltration der Samenblase oder der Lymphknoten [20]. Screeninguntersuchungen führen somit vielfach zu einer Behandlung von Tumoren, die möglicherweise lebenslang asymptomatisch geblieben wären. Auch die Tatsache der Stigmatisierung, nämlich dass durch ein Screening aus subjektiv gesunden Männern Schwerkranke werden, führt dazu, dass von den Männern häufig eine radikale Behandlung einem abwartenden Verhalten vorgezogen wird. Beispielsweise führt die radikale Prostatektomie nicht selten zu Harninkontinenz (7,9%), Harnblasenentleerungsstörungen (19,5%) sowie zu Erektionsstörungen (12,8%) [4], die alle besonders bei den insignifikanten Karzinomen als Folgen einer Überdiagnose medizinisch nur schlecht vertretbar wären. Diese Ergebnisse beschrieben Benoit et al., indem sie aus der Medicare Data Base alle Daten der Patienten, die sich im Jahr 1991 einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, zusammenstellten. Sämtliche Patienteninformationen wurden auf Diagnosestellungen und durchgeführte medizinische Maßnahmen, die mit der erfolgten radikalen Prostatektomie in Zusammenhang standen, untersucht und die entsprechenden Komplikationen aus den Jahren 1991 bis 1993 zusammengetragen (Abb.4).

Die Kosten, die ein solches Screeningprogramm verursachen darf, sind aufgrund der noch unzureichenden Datenlage schwer einzuschätzen und werden sich erst mit dem Ende der zurzeit laufenden großen Screeningstudien abschließend evaluieren lassen. Um eine Vorstellung von den entstehenden Kosten zu erhalten, werden exemplarisch zwei kanadische Studien vorgestellt, die sich mit diesem Thema befasst haben. Die Kosten für durchgeführte PSA-Tests als Screening, Behandlung und follow-up beliefen sich im Jahr 1995 in Kanada auf rund 45 Millionen Kanadische Dollar [35]. 61% dieser Summe entfielen allein auf die Therapie und 35% wurden für das Screening, die Diagnose und die Stadienzuordnung benötigt. Wären alle teilnahmeberechtigten Männer untersucht worden, so wären dafür im Jahr 1995 317 Millionen Kanadische Dollar nötig gewesen – mehr als die Kosten für die gesamte Prostatakrebsbetreuung in Kanada im Jahr 1995. Krahn et al. schätzten auf dieser Grundlage in ihrer Studie die Ausgaben für ein jährlich durchgeführtes Screening für das Jahr 2005 auf rund 219 Millionen Kanadische Dollar. Candas et al. berechneten im Verlauf des Laval University Prostate Cancer Detection Program (LUPCDP) die Kosten für ein entdecktes und behandeltes Prostatakarzinom und bezifferten sie mit 2420 bis 7105 Kanadischen Dollar, für den Fall, dass die PSA-Wertbestimmung als ein Pre-Screening eingesetzt wird [7]. Angenommen jedoch, es wäre ein reines PSA-Screening im Jahr 2003 durchgeführt worden, so wären in der Bundesrepublik Deutschland 9.959.900 Männer, sprich die Altersgruppe der 50 bis 69jährigen, teilnahmeberechtigt gewesen [55]. Bei den momentanen Kosten von 15 Euro für einen PSA-Test wäre so insgesamt eine Summe von knapp 150 Millionen Euro nötig, um dieses Screening flächendeckend durchzuführen. Diese Summe erscheint auf den ersten Blick durchaus als tragbar für das Deutsche Gesundheitssystem. Die Kosten für ein Mammographie-Screening auf Brustkrebs, das seit 2005 in Deutschland flächendeckend angeboten wird, belaufen sich im Vergleich auf geschätzte 450-530 Millionen Euro pro Jahr [33]. Sicherlich ist das Prostatakarzinom ein bedeutendes Gesundheitsproblem, das nicht nur eine erhebliche Belastung für den Betroffenen darstellt, sondern auch Kosten für die Gesellschaft verursacht. Der Vergleich der Kosten zwischen einem früh entdeckten, kurativ behandelten Prostatakarzinom und denen für ein fortgeschrittenes Karzinom, einschließlich der folgenden Kosten bis zum Tod des Patienten, ist in diesem Fall schwer zu ziehen. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, dass durch ein Screening eine hohen Anzahl an insignifikanten Tumoren entdeckt werden [46], die durch ihre Behandlung Kosten verursachen, die wiederum, wären die Karzinome nicht

diagnostiziert worden, niemals entstanden wären. Da bei einem Screening aus gesundheitsökonomischer Sicht die Kosten gegen den Nutzen für die Gesamtbevölkerung abgewogen werden müssen, wäre der finanzielle Aufwand aufgrund des langen natürlichen Verlaufs des Prostatakarzinoms nicht gerechtfertigt.

Der inkongruente Verlauf von Inzidenz und Mortalität, der seit Einführung des PSA-Tests beobachtet wird, ist vor allem durch das zunehmende Durchschnittsalter der Bevölkerung sowie durch eine verbesserte Diagnostik, wie z.B. der PSA-Test, bedingt. Seither werden weltweit verschiedene Studien durchgeführt, um zu prüfen, ob ein flächendeckendes PSA-Screening die krebspezifische oder sogar die Gesamtmortalität zu senken vermag. Labrie et al. zeigen beispielsweise in ihrer randomisierten Studie, die im Jahr 1988 in Quebec begann, dass ein Rückgang der prostatakrebspezifischen Mortalität innerhalb der 11jährigen Follow-up-Periode von 62% in der Gruppe zu verzeichnen war, die mittels PSA-Test gescreent worden waren [37] (Abb.5). Diese Studie wurde von Gaus hinsichtlich der Frage, ob ein Screening auf ein Prostatakarzinom nützlich ist, biometrisch beurteilt. Er bewertet die Studie als wertvoll mit einigen Mängeln und erklärt, dass sie einen deutlichen Hinweis auf einen möglichen Nutzen des Screening erbracht hat [25]. In Tirol erfolgte eine Abnahme der Prostatakrebsmortalität, nachdem der PSA-Test hier für Männer zwischen 45 und 75 frei verfügbar gemacht worden war [2], und dieser Trend setzte sich auch in der Beobachtungsperiode bis 2004 fort: so nahm die Sterblichkeit im Jahr 2004 um 55% ab, was bedeutet, dass weniger als halb so viele Männer an einem Prostatakarzinom starben, als zuvor statistisch angenommen worden war [5]. Einen Rückgang der prostatakrebspezifischen Mortalität zeigt auch die Studie von Paquette et al.: hier sanken die krebsbedingten Todesfälle von 37,5% auf 15,4%, die 5-Jahre-Überlebensrate stieg in den Zeitintervallen von 1988-1991 und 1992-1994 von 86,9% auf 93,7% [42].

Um den Zusammenhang zwischen Screeningmaßnahmen und einer Mortalitätssenkung besser beurteilen zu können, führten Weinmann et al. eine Case-Control Studie durch, in der sie Daten von Patienten, die im Zeitraum von 1997-2001 an einem Prostatakarzinom verstorben waren, mit Daten einer Kontrollgruppe verglichen [61]. Sie fanden heraus, dass die Teilnehmer der Studie mit einem Screening in Form einer DRU ein reduziertes Risiko aufwiesen, an einem Karzinom zu versterben. Die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Studie hauptsächlich die DRU als Screeningmaßnahme eingesetzt wurde und diese schon zu einer signifikanten Senkung der Mortalität führte, lässt die

Autoren darauf schließen, dass es aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität des PSA-Testverfahrens bei dessen Verwendung zu einer mindestens genauso großen, wenn nicht sogar größeren Reduktion der Mortalität kommen wird. Auch wurde die Beobachtung gemacht, dass Männer, deren Prostatakrebs durch jährliches Screening mittels PSA-Test und DRU diagnostiziert wurde, mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,6% innerhalb von 10 Jahren an Prostatakrebs starben. Im Vergleich dazu lag die Prostatakrebspezifische Mortalität der Kontrollgruppe aus der nicht-gescreenten Bevölkerung mit einem Prostatakarzinom innerhalb desselben Zeitraums bei 11,3% [19]. Neben der Senkung der Mortalität wird von Befürwortern des Screenings auch dessen Einfluss auf den beobachteten Stadienshift bezüglich der diagnostizierten Prostatakarzinome angeführt:

Hankey et al. beobachteten in ihrer Studie einen Abnahme der Inzidenz von fortgeschrittenen, nicht mehr organbegrenzten Karzinomen von 17,9 % pro Jahr seit 1991 innerhalb der weißen Bevölkerung in den USA [28] (Abb.6). Sie führen dies vor allem auf den vermehrten Einsatz des PSA gestützten Screenings zurück. Hierdurch werden Tumore früher erkannt, und folglich nimmt die Inzidenz der fortgeschrittenen Krankheiten ab. Sie vermuten, dass dieser Trend zukünftig ebenfalls zu einer Senkung der Mortalität führen wird.

Auch die Studie von Kopec et al. beschreibt dieses Phänomen. Hier sank das Risiko für ein metastasiertes Prostatakarzinom in der Gruppe der asymptomatischen Männer, die mittels des PSA-Tests untersucht worden waren, um 35% [34].

Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten PSA Screening Intensität und einer sich dadurch ergebenden Verbesserung der Prognose scheint somit, wenn auch in kleinem Rahmen, schon jetzt nachgewiesen zu sein.

Doch es gibt auch Studien, die diesen Nutzen des Screenings nicht bestätigen. So können beispielsweise Coldman et al. in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen flächendeckendem PSA Screening und der Abnahme der Prostata-Krebs-Mortalität feststellen [12]. Sie analysierten Daten aus verschiedenen Regionen (Small Health Areas) in British Columbia und teilten diese, rückführend auf die verzeichneten Inzidenz-Raten des Prostatakarzinoms, in Gruppen mit geringer, mittlerer und hoher Screening-Intensität auf. Sie machten die Beobachtung, dass die Gebiete mit der höchsten Mortalitätsabnahme die Gebiete mit der geringsten Screening-Intensität waren.

Concato et al. konnten weder auf die Gesamtmortalität noch auf die Prostatakrebspezifische Mortalität einen Effekt durch ein Screening mittels PSA-Test oder DRU in ihrer Untersuchung nachweisen [13]. Ein Screening von asymptomatischen Männern sollte aufgrund dieser Tatsache wohlüberlegt und erst nach entsprechender Aufklärung und Möglichkeit zur Meinungsbildung der betroffenen Männer erfolgen.

Frankel et al. erklären, dass sie keinen Nutzen in den derzeit zur Verfügung stehenden Screeninguntersuchungen sehen [22]. Sie führen unter anderem einen Vergleich von Seattle und Connecticut an, wobei in Seattle eine erhöhte Screening Intensität mit dem PSA-Test im untersuchten Zeitraum zu verzeichnen war (Abb.7). Die prostatakrebspezifische Mortalität hingegen verhielt sich im Vergleich der beiden Städte nahezu gleich (Abb.8). Somit liegt für Frankel et al. die Schlussfolgerung nahe, dass die derzeit verwendeten Methoden bei Screeninguntersuchungen nicht dazu beitragen, die Mortalität zu senken

Die Frage, ob eine Einführung von Screeningmaßnahmen sinnvoll ist, wird also kontrovers diskutiert. Die hohe Prävalenz des Prostatakarzinoms [44] und der natürliche Verlauf (Natural History) dieser Krankheit müssen berücksichtigt werden, um die Problematik der Screening-Überlegung nachvollziehen zu können: Von 100 Männern haben ca. 40 ein Prostatakarzinom, wobei 80 % dieser Karzinome, also 32, mit einer Größe von $0,5\text{cm}^3$ wahrscheinlich klinisch nie relevant werden und somit beispielsweise erst im Rahmen einer Autopsie entdeckt werden. Deshalb werden sie auch als „latente“ Karzinome bezeichnet. Die verbleibenden 20% sind zur Hälfte in einem organbegrenzten Stadium und somit prinzipiell kurativ behandelbar, zur anderen Hälfte schon lokal fortgeschritten oder auch bereits metastasiert. Präoperativ ist eine zuverlässige Bestimmung des Tumorzvolumens nicht möglich: So zeigt sich bei vielen Prostatektomieserien, dass ca. 10% der Patienten ein Tumorzvolumen unter $0,5\text{ cm}^3$ haben. Bei diesen Männern könnte es sich demnach bei der Therapie durch eine Prostatektomie um eine Überbehandlung handeln [46].

So wird von Kritikern in erster Linie die Befürchtung geäußert, dass es aufgrund eines flächendeckenden Screenings zu einer vermehrten Entdeckung solcher latenter Karzinome kommt, die im Leben des Patienten keine Rolle gespielt hätten, wären sie unentdeckt geblieben, die infolge der Behandlung aber erhebliche Kosten und Leiden

verursachen. Die physischen und psychischen Belastungen durch die dieser Verdachtsdiagnose folgenden weiteren Diagnostik und eventuellen Therapie wären in diesen Fällen nur schwer vertretbar [29]. So müssten Betroffene umsonst Ängste ausstehen, sowie unnötig ein gewisses Risiko einer Blutung oder einer Infektion auf sich nehmen. Eine Therapie wäre bei diesen latenten Karzinomen, auch aufgrund ihrer jeweiligen Nebenwirkungen, ebenfalls nicht annehmbar.

Auch die Beziehung von Serum PSA-Wert und einem vorhandenen Karzinom ist umstritten. Stamey et al. berichten zwar über eine Korrelation von Serum PSA-Wert und Prostatagröße bzw. benigner Prostata Hyperplasie (BPH), ein Zusammenhang von PSA-Wert und Karzinom liegt ihrer Meinung nach aber nicht vor [54]. Es wurden insgesamt 1317 Prostatektomie-Resektate aus der Zeit von 1983 bis 2003, aufgeteilt in vier Gruppe von jeweils fünf Jahren, durch einen Pathologen bezüglich fünf verschiedener Parameter untersucht und durch statistische Tests miteinander verglichen. Im Zeitraum von 1983 bis 1988 korrelierte der präoperativ ermittelte Serum PSA-Wert mit sechs histologischen Krebsparametern, wohingegen der präoperative PSA-Wert in den letzten fünf Beobachtungsjahren (1999-2003) allein mit der Prostatagröße in Relation stand (Abb.9). Sie schlussfolgern somit, dass ein PSA-Screening auf Prostatakrebs aufgrund fehlender Aussagekraft nicht zur Früherkennung geeignet ist.

Kritikern der Früherkennung zufolge wird der Erfolg eines Screenings auch durch verschiedene Arten der Verzerrung (Bias) vorgetäuscht. Die so genannte Lead-Time-Bias entsteht durch das Vorverlegen der Diagnose Krebs in die präklinische Phase, nicht jedoch in das präinvasive Stadium. Bleiben der natürliche Krankheitsverlauf und der Todeszeitpunkt unbeeinflusst, lebt der Patient eine längere Zeit mit dem Wissen um die Krankheit, ohne dass sich das Leben tatsächlich verlängert. Diese Überlegung würde durch den langen natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms auch für das PSA gestützte Screening zutreffen [63].

Abb.10 fasst das „Für“ und „Wider“ der PSA gestützten Prostatakrebsfrüherkennung nochmals zusammen.

Die Hauptziele der oben genannten großen Studien sind es demnach, durch ihre Ergebnisse den Zusammenhang von flächendeckendem Screening und Mortalitäts-senkung noch besser beurteilen zu können und neue Erkenntnisse bezüglich der Vor- und Nachteile des Screenings zu offenbaren.

Trotzdem ist die Messung des PSA-Wertes, neben der DRU und dem TRUS, die wichtigste Untersuchungsmethode, um ein Prostatakarzinom nachzuweisen. Der Vorteil gegenüber anderen Methoden besteht darin, dass die Tumore frühzeitig im organbegrenzten Stadium erkannt werden können und somit die Voraussetzung für eine kurative Therapie gegeben ist.

Überlegungen, das PSA-Testverfahren durch Senkung des cut-off-Wertes [9,48,58], durch eine altersbezogene Anpassung der Test-Intervalle [18,23,48] und durch Beobachtung der PSA velocity (Anstiegsgeschwindigkeit) zu optimieren, sind aktuell Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses. Moul et al. beschreiben hierzu eine Verbesserung der Prostatakarzinom Detektion durch eine Kontrolle von altersabhängigen PSA velocitys [40]. Die altersabhängigen Anstiegs-geschwindigkeiten wurden wie folgt definiert: von 40 bis 59 Jahren 0,25ng/ml/a, von 60 bis 69 Jahren 0,50 ng/ml/a und über 70 Jahren 0,75ng/ml/a. Die Detektionsraten steigerten sich von 19% auf 35% in der Altersklasse von 40 bis 59 und von 25% auf 57% in der Altersklasse von 60 bis 69 Jahren. Ebenso wird die Verwendung des cPSA-Tests, bei dem es sich um eine Unterform des Gesamt-PSA handelt, empfohlen [31]. Dafür spricht, dass das cPSA, gerade im Bereich der cut-off-Werte, eine höhere Spezifität aufweist als das ermittelte Gesamt-PSA; somit führt der Einsatz des cPSA-Verfahrens zu einer Verminderung der Anzahl unnötiger Biopsien um bis zu 10%.

Die Anzahl der Männer, die in Deutschland generell Vorsorgeuntersuchungen wahrnimmt, lag in den letzten Jahren zwischen 15% [52,56] und knapp 20 % [64]. Fast die Hälfte (47%) der anspruchsberechtigten Frauen hingegen nutzt diese Möglichkeit; hier besteht eine Abhängigkeit von dem jeweiligen sozialen Status, was bei Männern nicht zutrifft. Die diesbezügliche Zurückhaltung der Männer wird auf ihr traditionelles männliches Rollenbild zurückgeführt [52].

Ziel der Männergesundheitstage 2003 / 2004 war es daher, die Krankheit *Prostatakrebs* stärker im Bewusstsein der Bevölkerung zu verankern. Durch die Möglichkeiten der kostenlosen Information und Beratung, sowie der Schaffung eines neutralen Umfeldes zum Austausch von Ängsten und Erfahrungen, sollten die Männer ermutigt werden, offener mit Krankheit und Sexualität umzugehen und auf diese Weise den Grundstein zu legen, der eigenen Gesundheit einen höheren Stellenwert beizumessen. Denn bei Heilungschancen von 80 bis 90 % bei einem im Frühstadium erkannten Prostatakarzinom ist es umso wichtiger, das Früherkennungsverhalten der Männer zu verbessern. Das Aufmerksammachen auf die PSA-Wert gestützte Früherkennung, die

es wohl am besten zu leisten vermag, das Prostatakarzinom im Frühstadium zu erkennen, ist daher ein wesentlicher Bestandteil der Initiative Männergesundheit. Unter anderem hat diese auch das Ziel, der männlichen Bevölkerung die Scheu vor der Untersuchung zu nehmen, das gesellschaftliche Tabu-Thema Prostatakrebs zur Sprache zu bringen und somit weiteren Erfolgen im Rahmen der Krebsfrüherkennung den Weg zu ebnen.