

Geriatrisches Labor

Redaktion: P. Schuff-Werner

Probleme der PSA-Bestimmung bei älteren Patienten: was ist sinnvoll?

PSA measurements in elderly patients: what makes sense?

Matthias Maruschke* und Oliver W. Hakenberg

Urologische Universitätsklinik Rostock, Rostock,
Deutschland

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der beim Mann heute am häufigsten diagnostizierte Tumor, dessen biologische Aggressivität primär wesentlich vom Tumorgesamtvolumen bestimmt wird. Aufgrund der verbreiteten PSA-basierten Frühdiagnostik sind heute bei Diagnosestellung zwei Drittel aller Prostatakarzinome organbegrenzt und damit kurativ therapierbar. Eine entscheidende Bedeutung hat daher die empfohlene PSA-Bestimmung bei Männern zwischen dem 40. und 75. Lebensjahr mit noch mindestens zehnjähriger Lebenserwartung und dem Willen zur Durchführung von notwendiger Diagnostik und Therapie bei auffälligen Befunden. Einen großen Stellenwert hat die regelmäßige PSA-Bestimmung bei bekannten Prostatakarzinomen ohne aktive Therapie unter Überwachungsmanagement, nach kurativer Lokaltherapie zur Verlaufskontrolle und zur Rezidivdiagnostik sowie bei systemischer Erkrankung zur Therapiekontrolle unter Hormonablation und/oder Chemotherapie.

Schlüsselwörter: Früherkennung; Prostatakarzinom; PSA; Screening; Verlaufskontrolle.

Abstract

Prostate cancer is the most common newly diagnosed malignancy in men and approximately 12,000 men die of prostate cancer per year in Germany. The incidence is increasing and this is related to longer life expectancy and improved diagnostic methods. The meaningful use of prostate specific antigen (PSA)-based diagnosis is very important for the early detection of localized stages which can be treated curatively. However, in elderly men with a limited life expectancy and/or comorbidity, curative treatment will often not be possible and therefore PSA testing will not always be indicated. The problems of the estimation of individual life expectancy and

of PSA measurements for the diagnosis and treatment monitoring are discussed along with the consequences for the public healthcare system. New strategies such as active surveillance and watchful waiting are also discussed. Periodical PSA measurements are of importance in patients with prostate cancer without active therapy under surveillance, for the monitoring after curative treatment and for the diagnosis of disease recurrence and/or progression, as well as in patients with metastatic disease under androgen ablation and/or chemotherapy. Special consideration is given to the new joint S3 guideline of the Deutsche Gesellschaft für Urologie and the Deutsche Krebsgesellschaft, which was released in 2009.

Keywords: early diagnosis; follow-up; guideline; prostate cancer; prostate specific antigen (PSA).

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit etwa 58.000 Neuerkrankungen/Jahr mittlerweile bei Männern die häufigste neu diagnostizierte Neoplasie; dies entspricht 25,4% aller neu festgestellten männlichen Krebserkrankungen [1]. Die Vorstellung, es handele sich dabei überwiegend um relativ harmlose „Alterskarzinome“, an denen kaum jemand stirbt, wird dadurch widerlegt, dass das Prostatakarzinom in Deutschland pro Jahr ca. 12.000 Todesfälle verursacht. In der Mortalitätshäufigkeit durch Malignome steht das Prostatakarzinom in Deutschland an 3. Stelle. Etwa ein Drittel der an Prostatakrebs Erkrankten versterben auch daran. Damit ist Prostatakrebs weniger letal als das Bronchial- oder Magenkarzinom, aber es ist keine harmlose Erkrankung und kein „Alterskrebs“, der zu vernachlässigen ist.

Gleichwohl sind vor allem Männer jenseits des 50. Lebensjahres betroffen; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren. Für einen 50-jährigen Mann beträgt das Risiko, im weiteren Verlauf an einem Prostatakarzinom zu erkranken, 8 bis 9%. Das bedeutet, knapp jeder 10. Mann wird im Laufe seines Lebens mit dieser Diagnose konfrontiert werden. Ungeachtet dessen ist die Häufigkeit von Prostatakarzinomen in Autopsieserien von Männern, die diese Diagnose zu Lebzeiten überwiegend nicht aufwiesen, noch höher. Bei 60- bis 70-jährigen Männern fand man in Autopsieserien bei 64% der Fälle ein Prostatakarzinom und bei älteren Männern häufiger [2].

*Korrespondenz: Dr. Matthias Maruschke, Urologische Klinik und Poliklinik der Universität Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock, Deutschland
Tel.: +49 381/494-7834
Fax: +49 381/494-7802
E-Mail: matthias.maruschke@med.uni-rostock.de

Unstrittig ist also die große Häufigkeit von zu Lebzeiten asymptomatischen Prostatakarzinomen bei Männern mit zunehmendem Alter. Gleichfalls unbestritten ist die langsam steigende Inzidenz des Prostatakarzinoms im Zusammenhang mit steigender Lebenserwartung und verbesserter Diagnostik. Insbesondere die heute allgemein übliche Bestimmung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) hat die Diagnose früher Stadien des Prostatakarzinoms erleichtert und damit auch zu einer Inzidenzsteigerung beigetragen.

In diesem Zusammenhang wird oft angeführt, eine breite PSA-Diagnostik oder gar ein bevölkerungsbasiertes Screening würde zu einer Überdiagnose von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen und zu einer Übertherapie mit möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Erschwert wird diese Diskussion dadurch, dass eine klare Bestimmung des Begriffes „klinisch insignifikantes Prostatakarzinom“ schwierig ist und dass vielfach fälschlicherweise angeführt wird, viele der diagnostizierten Patienten würden nicht „am“, sondern „mit“ dem Prostatakarzinom versterben. Dabei wird völlig außer Acht gelassen, dass das Leiden an einem Prostatakarzinom das Leben des Patienten erheblich beschweren kann, auch wenn dieser schließlich an einer anderen Ursache verstirbt.

Während das Prostatakarzinom in den lokal begrenzten und somit heilbaren Stadien fast immer asymptomatisch verläuft, treten Symptome meist erst im lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium auf; eine Heilung ist dann nicht mehr möglich. Deshalb ist das ausdrückliche Ziel, lokal begrenzte und asymptomatische Stadien des Prostatakarzinoms zu diagnostizieren, denn nur diese sind durch radikale Operation oder Strahlentherapie kurativ zu behandeln. Hierbei ist die PSA-basierte Diagnostik wesentlich, denn nur ein kleiner Teil der tatsächlich lokal begrenzten Tumoren ist digital-rektal tastbar und allein über die „gesetzliche“ Vorsorgeuntersuchung feststellbar. Die PSA-Bestimmung ist zur frühen Erkennung eines Prostatakarzinoms unverzichtbar geworden.

Um eine Überdiagnostik und Übertherapie sinnvoll einzuschränken, ist jedoch die rationale Anwendung der PSA-Diagnostik notwendig. Eine PSA-Bestimmung ist nur sinnvoll, wenn sich daraus Konsequenzen ergeben. Das beinhaltet, dass bei auffälligen Werten auch eine diagnostische Konsequenz (Stanzbiopsie der Prostata) erfolgt und bei Nachweis eines lokalisierten Prostatakarzinoms auch eine potentiell kurative Therapie erfolgt. Für das in der Regel langsam progrediente Prostatakarzinom gilt, dass im höheren Lebensalter nicht mehr kurativ behandelt werden muss, wenn eine relevante Einschränkung der Lebenserwartung durch das Karzinom nicht zu erwarten ist. Das bedeutet als Faustregel, dass nur Patienten mit einer zu erwartenden weiteren Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren kurativ operiert oder bestrahlt werden sollen.

Die Einschätzung der individuellen Lebenserwartung ist allerdings nicht möglich, obwohl gute statistische Daten vorliegen. Vor wenigen Jahren galt für die radikale Prostatektomie das 70. Lebensjahr als Obergrenze, die sich zunehmend den Bereich von bis 75 Jahren verschiebt. Sollte ein ansonsten völlig gesunder Mann mit 74 Jahren, der ein

lokalisiertes Prostatakarzinom hat und der kurativ behandelt werden möchte, nicht behandelt werden? Die Konsequenzen dieser Fragen zeichnen sich allerdings schon im Vorfeld, bei der PSA-Bestimmung ab, so dass sie schon vor der Einleitung dieser Diagnostik bedacht werden sollten.

PSA in der Primärdiagnostik

Während in der Vor-PSA-Ära bei etwa einem Drittel der Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Prostatakarzinom bereits Fernmetastasen vorlagen, wurden diese in den letzten Jahren nur noch bei 7% der primär diagnostizierten Patienten festgestellt. Die Nutzung der PSA-basierten Diagnostik hat zu einer deutlichen Stadienverschiebung hin zu mehr organbegrenzten Tumoren geführt [3, 4]. Allerdings ist PSA kein „Tumormarker“, sondern lediglich ein Prostata-spezifischer Laborwert, der auch bei akuter oder chronischer Prostatitis und benigner Hyperplasie erhöht sein kann; entsprechend führt die geringe Spezifität nicht selten zu negativen und möglicherweise unnötigen Prostatastanzbiopsien. Das Dilemma besteht darin, dass eine negative Stanzbiopsie ein Prostatakarzinom nicht völlig ausschließen kann; der sehr häufige histologische Befund der „chronischen Prostatitis“ kann es ebenso wenig. Bei persistierend erhöhten PSA-Werten ergibt sich nach negativer Biopsie daher die Empfehlung zur Rebiopsie; ist diese ebenfalls negativ, ist die Wahrscheinlichkeit eines größeren Prostatakarzinoms sehr gering.

Um dieses Dilemma zu entschärfen, wurden verschiedene PSA-abgeleitete Parameter zur Verbesserung der Aussagekraft entwickelt: altersangepasste PSA-Referenzwerte, PSA-Dichte (absoluter PSA-Wert in Relation zur Prostatagröße), freies PSA (nicht an Serumproteine gebunden), PSA-Quotient (Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA). Davon abzugrenzen ist die Bedeutung serieller PSA-Werte (PSA-Velocity (Anstiegsgeschwindigkeit) [5–8], PSA-Verdopplungszeit), die zur Einordnung von PSA-Diagnostik im klinischen Rahmen genutzt werden [9].

Unzweifelhaft ist die PSA-Bestimmung eine Möglichkeit, Prostatakarzinome früher zu diagnostizieren. Daraus wurde bislang jedoch nicht die Notwendigkeit eines bevölkerungsbasierten PSA-Screenings abgeleitet, obwohl diese Diskussion kontrovers geführt wird. Mittlerweile haben zwei große Studien neue Ergebnisse zum PSA-Screening erbracht, zum einen die europäische ERSPC-Studie („European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“) und die amerikanische PLCO-Studie („Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial“), welche zum Teil widersprüchliche Aussagen lieferten. Die europäische Studie mit 126.243 Männern ergab für die Interventionsgruppe (PSA-basiertes Screening) eine um 20% niedrigere Prostatakarzinommortalitätsrate [10]. Demgegenüber konnte in der amerikanischen Studie mit 76.693 Männern keine Senkung der Mortalität durch ein PSA-Screening gezeigt werden [11]. Als Ursache werden methodische Mängel der amerikanischen Studie angesehen: die hohe Kontamination der Kontrollgruppe in der amerikanischen Studie, worunter zu verstehen ist, dass sich 52% der Männer in der Kontroll-

gruppe (ohne Screening) vor oder während der Studie anderweitig einem PSA-Test unterzogen hatten. Diese PSA-Vortestung bedeutet eine erhebliche Selektion der Probanden. In der amerikanischen Studie wurden in der Screening-Gruppe nach sieben Jahren insgesamt 7,4% Prostatakarzinome nachgewiesen, gegenüber 6% in der Kontrollgruppe (95,5% in der Screening-Gruppe und 93,8% in der Kontrollgruppe organbegrenzt). Die Kontamination mit dem resultierenden Bias schränkt die Aussagefähigkeit der amerikanischen Screeningstudie mit ihrem negativen Ergebnis erheblich ein.

In der europäischen Studie fand sich im Kontrollarm eine merklich geringere Kontamination, andererseits ließen sich knapp 15% der Männer in der Screening-Gruppe nicht testen und viele Männer absolvierten nur einen einzigen PSA-Test, so dass die Langzeitergebnisse auch in diesem Punkt nur eingeschränkt aussagefähig sein können [12]. Im Ergebnis zeigte die europäische Screeningstudie eine Reduktion der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität in der Screeninggruppe um 20%, wobei allerdings die „number needed to treat“ für die radikale Prostatektomie bei 40 lag (Zahl der zu operierenden Männer, um einen krankheitsspezifischen Mortalitätsfall zu vermeiden) [10]. Eine Empfehlung für ein allgemeines PSA-Screening findet sich aus diesem Grund bislang in keiner der relevanten Leitlinien [13–17].

Trotz des unzweifelhaften Nutzens der PSA-Bestimmung zur frühen Erkennung eines Prostatakarzinoms ist diese in Deutschland nicht Teil der sogenannten „gesetzlichen“ Vorsorgemaßnahmen, obwohl diese ausdrücklich auch zur frühen Erkennung eines Prostatakarzinoms propagiert werden; allerdings nur mittels digital-rektaler Untersuchung. Die Aufnahme der PSA-Bestimmung in den Vorsorgekatalog der Kostenträger würde Kosten verursachen; aus diesem Grunde wurde das bislang unter Verweis auf den fehlenden Nachweis einer Screening-assoziierten Mortalitätssenkung abgelehnt. Diese Argumentation wäre zwar auch im Hinblick auf Screeningmaßnahmen bei anderen Karzinomen angebracht und eine Neubewertung anhand der neuen Studienlage zum Prostatakarzinomscreening wäre notwendig, ist aber bislang nicht erfolgt.

Dagegen wird in der neuen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und der Deutschen Krebsgesellschaft zum Prostatakarzinom (2009) zur Früherkennung bei Wunsch nach einer Vorsorgeuntersuchung die Bestimmung des PSA-Wertes in Verbindung mit digital-rektaler Untersuchung ausdrücklich empfohlen. Diese Empfehlung ist an Voraussetzungen gebunden: sie gilt für Männer ab dem 40. Lebensjahr, wenn die Konsequenzen einer weiteren Diagnostik (Biopsie) und einer Therapie bei positiver Diagnose gewünscht werden und wenn die weitere mutmaßliche Lebenserwartung mindestens 10 Jahre beträgt [18–22]. Geändert hat sich insbesondere die Empfehlung, die Vorsorge schon ab dem 40. Lebensjahr zu empfehlen (bislang ab dem 50. Lebensjahr).

Inwieweit bei Patienten im 8. Lebensjahrzehnt die PSA-Bestimmung sinnvoll ist, muss im Einzelfall entschieden werden und sollte mit dem Patienten vor dieser Maßnahme diskutiert werden. Das gleiche gilt auch für jüngere Patienten, die aufgrund erheblicher Komorbidität von der Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht profitieren würden.

PSA-gestützte Diagnostik

Die Epithelzellen der Prostata synthetisieren neben anderen Proteinen auch das Glykoprotein PSA und geben dieses an das Seminalplasma ab; die physiologische Funktion besteht in der Beteiligung an der Verflüssigung des koagulierten Ejakulates. PSA wird in unterschiedlicher Konzentration von normalen und von malignen Prostatazellen gebildet [23]. Daher ist der PSA-Wert organspezifisch, nicht jedoch tumorspezifisch. Für die Verwendung des PSA als „Tumormarker“ ist jedoch der Umstand bedeutsam, dass es von den meisten Prostatakarzinomzellen (im Vergleich zu normalen Prostatazellen) in 10-fach höherer Menge produziert wird. Als Faustregel gilt, dass bei benigner Prostatavergrößerung 1 g Prostatagewebe eine PSA-Erhöhung um 0,3 ng/mL bewirkt, während die Erhöhung des PSA-Spiegels bei malignem Prostatagewebe 3,5 ng/mL/g Prostatagewebe beträgt [24]. Damit wird verdeutlicht, dass der Serum-PSA-Spiegel bei Prostatakarzinomträgern auch von der Größe des meistens gleichzeitig vorhandenen Prostataadenoms beeinflusst wird.

Aus diesen Gründen gibt es keinen exakten Normwert für das PSA. Der allgemein anerkannte Grenzwert von 4 ng/mL wurde empirisch festgelegt, um einen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität in der klinischen Anwendung zu finden, der akzeptabel erscheint. Die automatisierte Bewertung eines gemessenen PSA-Wertes ist deshalb klinisch nicht sinnvoll. Die Bewertung des Messergebnisses kann nur im klinischen Zusammenhang erfolgen, da es genügend Patienten mit Prostatakarzinom ohne relevante PSA-Expression gibt und noch mehr Patienten mit deutlicher PSA-Erhöhung ohne Prostatakarzinom. Bis zu 20% der Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom haben einen PSA-Wert unter 4 ng/mL bei Diagnose. Eine PSA-Interpretation kann deshalb nur im Zusammenhang mit einer digital-rektalen Untersuchung und der Kenntnis des Patienten sinnvoll sein [24, 25].

PSA-Derivate

Zur Verbesserung der PSA-Interpretation bei negativer digital-rektaler Untersuchung wurden besonders für den sogenannten „Graubereich“ des PSA (4–10 ng/mL) verschiedene Derivatparameter herangezogen.

Die Etablierung altersspezifischer PSA-Grenzwerte, welche das durchschnittliche Ausmaß der altersbedingten gutartigen Prostatavergrößerung in Rechnung stellen sollten, erscheint klinisch sinnvoll, hat sich jedoch als nicht sehr zuverlässig erwiesen (zum Beispiel Grenzwerte bis 40 Jahre 2,5 ng/mL, bis 50 Jahre 3,5 ng/mL, bis 60 Jahre 4,5 ng/mL). Die Berechnung der PSA-Dichte (Quotient PSA geteilt durch Prostatavolumen in mL) entstand aus der gleichen Überlegung heraus; allerdings ist die sonographische Bestimmung des Prostatavolumens verschiedenen Fehlerquellen unterworfen, welche die klinische Zuverlässigkeit einschränken. Eine PSA-Dichte von >0,15 ng/mL/g ist verdächtig für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Die transrektal-sonogra-

phische Messung der Größe der Transitionalzone der Prostata (des eigentlichen Adenoms) erhöht dagegen Sensitivität und Spezifität dieses Parameters.

Die Bestimmung des freien PSA (fPSA) misst durch den Einsatz von Antikörpern gegen die unterschiedlichen Epitope des PSA-Moleküls den Anteil des nicht an α_1 -Antichymotrypsin oder α_2 -Makroglobulin gebundenen PSA, der im Normalfall bei etwa 30% liegt. Ein fPSA-Anteil unter 25% erhöht die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Prostatakarzinoms. Der reziproke Parameter, das komplexierte (gebundene) PSA (cPSA) bringt keinerlei zusätzliche Aussage [26, 27].

Der klinische Nutzen dieser PSA-Derivate ist eingeschränkt und den gleichen Fehlerquellen wie die Bestimmung des Gesamt-PSA unterworfen. Sinnvoll ist die Kenntnis des freien PSA und die klinische Berücksichtigung der Prostatagröße bei der Beurteilung des PSA-Wertes.

Serielle PSA-Bestimmungen

Diese haben in der Diagnostik des Prostatakarzinoms (wie auch in der Therapiekontrolle) erhebliche Bedeutung. Deutliche Sprünge im PSA-Wert geben klare Hinweise für mögliche krankhafte Veränderungen. Der Parameter der PSA-Velocity (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit) berücksichtigt das normale altersbedingte gutartige Prostatawachstum; bei Männern zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr ohne wesentliche Hyperplasie steigt der PSA-Wert durchschnittlich um 0,04 ng/mL/Jahr an, bei solchen mit deutlicher Hyperplasie um 0,07–0,27 ng/mL/Jahr. Liegen höhere PSA-Anstiege vor, kann das die Entwicklung eines Karzinoms anzeigen. Eine PSA-Velocity von <0,35 ng/mL/Jahr geht mit einer 92%igen Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinomfreien 10-Jahres-Überlebens einher [10, 28].

Insgesamt sind serielle PSA-Bestimmungen ausgesprochen sinnvoll, da sie bei deutlichen Veränderungen einen guten Risikoindikator darstellen. Die Häufigkeit der PSA-Bestimmung sollte dabei vom Ausgangswert abhängig gemacht werden. Bei einem Ausgangswert unter 2 ng/mL reicht die Bestimmung in zweijährigem Abstand, bei höheren Werten wird eine jährliche Kontrolle empfohlen [29, 30].

Besondere Bedeutung haben serielle PSA-Bestimmungen bei Patienten mit nachgewiesenen Prostatakarzinom, welche aufgrund der Tumorausdehnung und des histologischen Gradings (Gleason Score) als sogenannte „Niedrig-Risiko-Karzinome“ eingestuft werden können. Darunter versteht man sehr kleine, gut differenzierte Prostatakarzinome mit geringem Progressionsrisiko. Diesen Patienten kann, unabhängig vom Lebensalter, eine „Active Surveillance“ empfohlen werden. Voraussetzung für eine Active-Surveillance-Strategie ist ein niedriger PSA-Wert ≤ 10 ng/mL, ein Gleason-Score ≤ 6 , ein Tumornachweis in maximal 2/12 Stanzen in der Biopsie mit einem Tumoranteil $< 50\%$ pro Stütze [31]. Solche Tumoren können also überwacht werden, anstatt dass eine kurative Therapie vorgenommen wird. Die Tumorkontrolle besteht in vierteljährlichen PSA-Bestimmungen und Kontrollbiopsien alle 12 bis 18 Monate, vorausge-

setzt der PSA-Wert bleibt stabil. Entfällt eines der Kriterien für die aktive Beobachtung der Krebskrankung erfolgt eine kurative Therapie, es sei denn der Patient hat die „Altersgrenze“ von mindestens zehnjähriger weiterer Lebenserwartung unterschritten [31]. In einer aktuellen retrospektiven Studie an 262 Patienten im Alter über 75 Jahre mit einem klinischen Stadium T1-T2a betrug die Wahrscheinlichkeit nach 2 bzw. 5 Jahren in der aktiven Beobachtung zu verbleiben, 91% bzw. 75%. 43 Patienten erhielten eine verzögerte aktive Behandlung, von denen dann 95% ohne Krankheitsprogression waren [32]. Die „Active Surveillance“ ist ein relativ neues Behandlungskonzept, gegen das es lange Zeit Widerstände gab. Die S3-Leitlinie empfiehlt es heute als eine mögliche Option. Größere, prospektive und randomisierte Untersuchungen zur längerfristigen Sicherheit der Active Surveillance-Strategie stehen jedoch aus.

Dagegen ist das sogenannte „Watchful Waiting“ die abwartende Beobachtung von Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom unabhängig vom lokalen Stadium, bei denen aus Alters- und/oder Komorbiditätsgründen bewusst auf eine kurative Therapie verzichtet wird. Eine palliative Therapie durch Hormonentzug wird bei diesen Patienten ebenso bewusst hinausgezögert, bis die Erkrankung symptomatisch wird. Auch bei diesen Patienten ist zur Überwachung des Verlaufs die regelmäßige PSA-Kontrolle erforderlich [15, 16, 21, 33–39]. Sowohl „Active Surveillance“ wie auch das „Watchful Waiting“ erfordern die Aufklärung des Patienten.

Im Gegensatz zum „Watchful Waiting“ handelt es sich bei der „Active Surveillance“ um eine neue Option. Um mehr Daten über den Verlauf dieser beiden Strategien zu gewinnen, wurde die HAROW-Studie (Hormontherapie, Active Surveillance, Radiotherapie, Operation, Watchful Waiting) initiiert [40]. Diese sammelt im Rahmen von Versorgungsforschung bis in das Jahr 2012 Daten zu den genannten Behandlungsmöglichkeiten, mit Erfassung von Lebensqualität und Ressourcenverbrauch bei über 5.000 Patienten.

PSA-Bestimmung zur Therapiekontrolle

Von unzweifelhaftem Nutzen ist die PSA-Bestimmung zur Verlaufskontrolle nach kurativer wie auch unter laufender hormonablativer Behandlung oder Chemotherapie.

Eine wesentliche Indikation ist zunächst das Monitoring nach kurativer Therapie. Nach radikaler Prostatektomie soll es zu einem Absinken des PSA-Wertes in den Nullbereich kommen; bis zu einem Drittel der mit kurativer Intention operierten Patienten wird im Verlauf von 10 Jahren ein sogenanntes „biochemisches Rezidiv“ bekommen, d.h. der PSA-Wert steigt aus dem Nullbereich wieder in den messbaren Bereich an. Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist definiert als ein PSA-Wert von 0,2 ng/mL oder mehr, wenn postoperativ der Nullbereich erreicht wurde. Das biochemische Rezidiv nach radikaler Operation besteht dabei aus einem in mindestens zwei Messungen im Abstand von zwei Wochen bestätigtem PSA-Wert [16, 41–43]. PSA-Werte, die mit sogenannten „ultrasensitiven“ Assays be-

stimmt wurden (Werte <0,1 ng/mL), sind klinisch nicht relevant, da sie kein progredientes Karzinom anzeigen. Die Verwendung ultrasensitiver PSA-Assays wird deshalb von der deutschen S3-Leitlinie ausdrücklich nicht empfohlen, da sie klinisch irrelevant sind und zur Verunsicherung der Patienten führen.

Klinisch viel schwieriger ist die Bestimmung des „biochemischen Rezidivs“ nach Strahlentherapie, weil der therapeutische Effekt nur zu einer Absenkung des PSA-Wertes führt, die aber fast nie in den Nullbereich geht. Die Definition des Rezidivs nach Strahlentherapie hat erhebliche Bedeutung, nicht nur für die Sekundärtherapie und die Patienten, sondern auch für die Beurteilung von Therapieeffizienz und für die Interpretation von Studien. Aus diesem Grund war die Definition des Rezidivs nach Strahlentherapie ein wichtiger Diskussionspunkt zwischen urologischen und strahlentherapeutischen Fachgesellschaften. International wurde auf Vorschlag der ASTRO (American Society of Therapeutic Radiooncology) das Rezidiv heute definiert als in mindestens zwei Messungen (im Abstand von 3 Monaten) bestätigter PSA-Anstieg von >2 ng/mL über den postinterventionellen Nadir [15, 44]. Der postinterventionelle Nadir ist der tiefste PSA-Wert, der nach Strahlentherapie individuell erreicht wurde; dieser ist abhängig vom PSA-Ausgangswert, von der Prostatagröße, der Tumogröße und der Effektivität der Strahlentherapie.

Die Geschwindigkeit eines PSA-Anstieges nach der Diagnose eines biochemischen Rezidivs ist von Bedeutung für die Festlegung des weiteren Vorgehens. Ein sehr rascher weiterer PSA-Anstieg deutet sowohl nach radikaler Prostatektomie wie auch nach Strahlentherapie auf einen systemischen Progress mit Metastasierung hin, während ein langsamerer PSA-Anstieg eher für ein Lokalrezidiv spricht [45, 46]. Somit kann durch die PSA-Verdopplungszeit eine gewisse empirische Differenzierung zwischen lokaler und systemischer Progression erfolgen [47, 48]. Bei aller Ungenauigkeit hängt davon die Entscheidung für eine systemische oder eine sekundäre Lokaltherapie ab.

Die S3-Leitlinien empfehlen die erste PSA-Kontrolle nach kurativer Therapie bei asymptomatischen Patienten innerhalb von 3 Monaten. Zu frühe PSA-Bestimmungen, welche die biologischen Halbwertszeiten unberücksichtigt lassen, sind nicht sinnvoll. Weitere PSA-Bestimmungen im Rahmen der Nachsorge werden vierteljährlich, später halbjährlich und ab dem 5. Jahr bei asymptomatischen Patienten nur noch jährlich empfohlen [49].

Patienten mit progredienter systemischer Erkrankung benötigen häufigere PSA-Kontrollen. Unter Hormonablation (ob operativ oder medikamentös) sinkt der PSA-Wert zunächst in den Nullbereich, der erneute Anstieg signalisiert die Hormonunabhängigkeit. Unter systemischer Chemotherapie ist der PSA-Wert unmittelbarer Indikator des Ansprechens auf die Therapie.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (2009). <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
2. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994;8:439–43.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156–61.
4. Hammerer P, Graefen M, Henke RP, Haese A, Huland E, Huland H. Ratio free/total PSA (%f-PSA) in men with total PSA 0.5-3 ng/ml: improvement for prostate cancer detection? Prostate Cancer Prostatic Dis 2000;3(Suppl 1):S19.
5. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992;147(3 Pt 2):817–21.
6. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. J Am Med Assoc 1992;267:2215–20.
7. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 1999;54:517–22.
8. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. J Am Med Assoc 1993;270:860–4.
9. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol 2008; 179:2181–6.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320–8.
11. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310–9.
12. Stöckle M. Beweisen die aktuellen Studien wirklich die Nutzlosigkeit des PSA-Screenings?: Versuch einer kritischen Interpretation der veröffentlichten Daten und des anschließenden Medienechos. Urologe A 2009;48:912–6.
13. NHS Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management. 2009 [cited: 2009 Juni 22]. <http://www.cancerscreening.org.uk/prostate/index.htm>.
14. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008;149:185–91.
15. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU, 2007.
16. Dutch Urological Association. Prostate cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association, 2007.
17. New Zealand guidelines group. Prostate cancer screening in New Zealand. Wellington: National Advisory Committee on Health and Disability National Health Committee, 2004.
18. Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for prostate cancer. Rockville: AHRQ, 2002.
19. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2. 2007. 2007. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf.

20. Bryant RJ, Hamdy FC. Screening for prostate cancer: an update. *Eur Urol* 2008;53:37–44.
21. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
22. Weissbach L, Lein M, Fornara P, Wirth M. Ergebnisse der Männergesundheitstage 2006. *Urologe A* 2008;47:205–11.
23. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159–63.
24. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
25. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(Suppl 6A):55–61.
26. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P, Stephan C, et al. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol* 2003;170:1175–9.
27. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293–306.
28. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521–7.
29. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1997;277:1456–60.
30. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008;53:468–77.
31. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165–9.
32. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1635–4.
33. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kyrmala T, Lundmo P, Klarskov P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early nonmetastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:441–52.
34. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57:724–8.
35. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743–6.
36. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99:1383–9.
37. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868–76.
38. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003506.
39. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235–46.
40. Schnell D, Schön H, Weissbach L. Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Fragen beantwortet die Versorgungsfor schung. *Urologe A* 2009;48:1050–5.
41. Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146–51.
42. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3973–8.
43. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen*. *Urology* 2003;61:365–9.
44. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74.
45. Partin AW, Walsh PC. Re: the use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1994;152:172–3.
46. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1441–5.
47. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc* 1999;281:1591–7.
48. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52:423–9.
49. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: EAU, 2009.