

10 Prostatakrebs-Früherkennung: Stand und Evidenz der Methoden

Henk B. Luiting und Monique J. Roobol

C. Günster | J. Klauber | B.-P. Robra | N. Schmacke | C. Schmuker (Hrsg.) Versorgungs-Report Früherkennung
DOI 10.32745/9783954664023-10, © MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2019

Abstract

Prostatakrebs (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in den Industrieländern und die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern insgesamt. 1991 wurde der Einsatz von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) im Serum beschrieben, um Prostatakrebs in einem so frühen Stadium zu erkennen, dass eine kurative Behandlung noch möglich ist. Um die Frage zu beantworten, ob das PSA-basierte Screening die PCa-spezifische Mortalität reduzieren könnte, wurden 1993 zwei große randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt: der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) und die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Nach jahrelanger Forschung und ebensolanger Diskussion schlussfolgerte man, dass das PSA-Screening die PCa-spezifische Mortalität reduzieren könne. Das PSA-basierte Screening hatte jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen wie unnötige Biopsien, Überdiagnosen und Übertherapie. Durch die Früherkennungsuntersuchungen wird auch Prostatakrebs, der klinisch nie auffällig werden würde, erkannt und behandelt, wobei Langzeitkomplikationen auftreten können, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Bei einem rein PSA-ba-

sierten Screening in einem populationsbasierten Setting überwiegen diese Schäden tendenziell den Nutzen, so dass eine weitere Verfeinerung des Screening-Algorithmus angezeigt ist. Die Schäden des PSA-basierten Screenings werden durch die geringe Spezifität des PSA-Tests verursacht: Der PSA-Wert ist oft durch andere Ursachen als das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms erhöht. Erfreulicherweise hat PSA eine hohe Sensitivität. Die gleichzeitig geringe Spezifität kann durch den Einsatz von neuentwickelten Biomarkern, Risikorechnern und bildgebenden Verfahren wie Multiparameter-MRT (mpMRT) in Kombination mit gezielten statt zufälligen systematischen Prostata-Biopsien verbessert werden. Zurzeit werden PSA-Tests sehr häufig bei Männern vorgenommen, die den Wunsch nach einem Prostatakrebs-Screening äußern. Leider gehören diese Männer oft höheren Altersgruppen an, die am wenigsten vom Prostatakrebs-Screening profitieren. Daher ist eine weitere Entwicklung und Implementierung von modernen Biomarkern, Risikorechnern und MRT-Verfahren notwendig, die zweifellos zu einem günstigeren Schaden-Nutzen-Verhältnis bei der Prostatakrebs-Früherkennung führen werden. Es sollten Pilotstudien zur Durchführung organisierter PCa-Screening-Programme begonnen werden, um das Nutzen-

Schaden-Verhältnis und die Kostenwirksamkeit dieser neuen Verfahren zu ermitteln. Ein gut organisiertes, zeitgemäßes Screening-Programm ist den derzeitigen ineffektiven, opportunistischen Screening-Praktiken vorzuziehen.

Prostate cancer is the most common cause of cancer in men in the developed world and the fifth leading cause of cancer death among men. In 1991 the use of prostate-specific antigen (PSA) level in serum was described to detect prostate cancer at an early stage, where curative treatment is still possible. To answer the question whether PSA-based screening could reduce PCa-specific mortality, two large randomized controlled trials were set up in 1993 namely; the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO) Cancer Screening Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). After years of research followed by years of debate, the general conclusion was that PSA-based screening could reduce PCa-specific mortality. Unfortunately, PSA-based screening also resulted in harms like unnecessary biopsies, overdiagnosis and overtreatment. Prostate cancer that will never become clinically significant is detected due to screening and often treated with possible long-term complications, decreasing the quality of life. With a purely PSA based screening protocol in a population based setting these harms tend to outweigh the benefits and further refinement of the screening algorithm is indicated. The harms of PSA-based screening are caused by the low specificity of a PSA test. This means that the PSA level is often elevated by other causes than the presence of a clinically significant prostate cancer. Fortunately, PSA has a high sensitivity. The coinciding low specificity can be improved by use of newly developed biomarkers, risk calculators and imaging techniques like mpMRI in combination with targeted instead of random systematic prostate biopsies. Currently, PSA tests are abundantly used by men asking for prostate cancer screening. Unfortunately, these men are often from older age groups who benefit least from prostate cancer screening. Hence, further development and implementation of contemporary biomarkers, risk calculators and MRI is needed and will undoubtedly lead to a more favourable harm-benefit trade-off of prostate cancer screening. Pilot studies for the implementation of organized PCa screening programs should be started to determine the harm-benefit trade-off of these new modalities and to determine cost-effectiveness. A

well-organized contemporary screening program is preferred above the current ineffective opportunistic screening practices.

10.1 Einleitung

Prostatakrebs (PCa) wird als weltweit zweithäufigste und in Industrieländern häufigste bösartige Tumorerkrankung bei Männern angesehen (Ferlay et al. 2015; Ferlay et al. 2013). Im Jahr 2012 wurde geschätzt, dass weltweit 1,1 Millionen Fälle von PCa diagnostiziert wurden und es somit die fünfthäufigste krebbedingte Todesursache bei Männern war. Im selben Jahr wurden in den USA und Westeuropa 260.300 bzw. 178.700 Fälle und eine geschätzte Zahl von 34.100 bzw. 28.100 Todesfällen aufgrund von PCa berichtet (Ferlay et al. 2015). Die höchsten Inzidenzraten von PCa sind in Australien/Neuseeland, Nordamerika und Nord- und Westeuropa zu beobachten, während die niedrigsten Inzidenzraten in Asien zu verzeichnen sind, was vor allem auf eine geringere Exposition gegenüber PSA-basiertem Screening zurückzuführen ist. Allerdings scheint der Anstieg der PCa-Inzidenz nach Beginn der Einführung des PSA-Screenings in Asien stärker ausgeprägt zu sein als in Europa (Ferlay et al. 2015; Zhang et al. 2017). PCa ist die häufigste Krebsart bei Männern in Deutschland mit einer Inzidenz von 57.368 Fällen im Jahr 2014. Darüber hinaus gab es 12.704 Todesfälle im Zusammenhang mit Prostatakrebs, mithin die dritthäufigste krebbedingte Todesursache bei Männern. Die geschätzte PCa-Inzidenz in Deutschland für 2016 beträgt 66.900 Fälle (RKI 2016).

In den letzten 40 Jahren hat die PCa-Inzidenz drastisch zugenommen. Der erste Anstieg war zwischen 1973 und 1986 zu verzeichnen und auf die zunehmende Anwendung der transurethralen Resektion bei Männern mit gutartiger Prostatahyperplasie zurückzuführen (Potosky et al. 1990). Danach führte der Start von Screening-Programmen mit prostataspezifischem Antigen (PSA) zu einem zweiten deutlichen

Anstieg der PCa-Inzidenz (Neppl-Huber et al. 2012).

Prostatakrebs ist überwiegend eine langsam wachsende Krankheit mit einem langen Zeitfenster einer möglichen Behandlung, sodass er für ein Screening geeignet ist. Das Screening zielt darauf ab, Krebs in einem frühen Stadium zu erkennen, in dem eine kurative Behandlung möglich ist. Da PCa jedoch überwiegend langsam wächst, führt das Screening zur Diagnose von Prostatakrebsen, die nie Symptome verursacht hätten, wenn sie nicht entdeckt worden wären. Ob ein PSA-basiertes Screening der richtige Weg ist, wird noch diskutiert, doch die höhere Lebenserwartung und die damit verbundene steigende Inzidenz von PCa erfordern ein besseres Verständnis der verschiedenen Möglichkeiten des PCa-Screenings. In diesem Beitrag gehen wir auf die wichtigsten Bedenken ein, die sich auf das nach wie vor umstrittene Thema PCa-Screening beziehen (Neppl-Huber et al. 2012; Kontis et al. 2017).

10.2 Beginn der Prostatakrebs-Früherkennung

Die digitale rektale Untersuchung (DRU) ist die älteste bekannte Screening-Methode für PCa. Leider ist die DRU sehr abhängig von der Expertise des Untersuchers und weist eine geringe Sensitivität und Spezifität auf (Catalona et al. 1991; Catalona et al. 2017). Tumore im Frühstadium sind oft zu klein, um während einer DRU erkannt zu werden, oder sie befinden sich in Bereichen, die der Arzt digital nicht erreichen kann (Catalona et al. 1991). Laut einer prospektiven klinischen Studie mit 6.630 Männern werden bei einem ausschließlich auf einer DRU basierenden Screening-Programm fast 40% der Prostatatumoren nicht erkannt (Catalona et al. 2017).

Der erste wissenschaftliche Artikel, der die Verwendung von Prostata-spezifischem Antigen (PSA) als Screening-Verfahren für PCa be-

schreibt, wurde 1991 veröffentlicht (Catalona et al. 1991). PSA ist ein Kallikrein, d.h. ein Enzym, das von der Prostata ausgeschieden wird, um das Ejakulat zu verflüssigen und die Beweglichkeit der Spermien zu erhöhen. PSA gelangt in den Blutkreislauf und ermöglicht die Messung im Serum. PSA wird von Prostata-Epithelzellen produziert und ist organspezifisch (Tomao et al. 2014). Zunächst wurde PSA zur Überwachung des Behandlungserfolgs nach radikaler Prostatektomie (Stamey et al. 1987) und bald danach für das PCa-Screening eingesetzt. Ein erhöhtes Serum-PSA kann ein frühes Anzeichen von PCa sein (Tomao et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass PSA als Screening-Verfahren im Vergleich zur DRU und zur Prostata-Sonografie überlegen ist (Catalona et al. 1991). PSA ist jedoch kein Tumormarker, sondern organspezifisch: Der PSA-Wert im Serum kann auch durch eine gutartige Prostatahypertrophie oder Prostatitis erhöht sein (Lee et al. 1989). Wird der PSA-Wert im Serum als erhöht bewertet, muss Prostatagewebe entnommen werden, um eine PCa-Diagnose nachzuweisen oder auszuschließen. Im Allgemeinen wird Prostatagewebe durch transrektale Ultraschall (TRUS)-geführte Biopsien entnommen. Die Tatsache, dass der PSA-Wert im Serum aufgrund anderer Ursachen als PCa erhöht sein kann, führt zu einer hohen Anzahl unnötiger Prostata-Biopsien. Die Durchführung von Prostata-Biopsien ist nicht ohne Risiken (Loeb et al. 2013). Zudem wird häufig PCa diagnostiziert, der nie klinisch auffällig werden wird (Schröder u. Boyle 1993). Diese Problematik hat die PSA-basierte Prostatakrebs-Früherkennung von Anfang an zu einem kontroversen Thema gemacht (Schröder u. Boyle 1993). Um den Nutzen von PSA als Screening-Verfahren zu beurteilen, wurden zwei große randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt: der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) und die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

10.3 Zwei große randomisierte kontrollierte Studien

Der PLCO und die ERSPC wurden 1993 mit dem Ziel initiiert, die Frage zu beantworten, ob das PSA-basierte Screening die PCa-spezifische Mortalität reduzieren kann.

An der PLCO-Studie nahmen von 1993 bis 2001 76.693 Männer im Alter von 55 bis 74 Jahren teil; sie wurden nach dem Zufallsprinzip einer Screening- und einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die Screening-Gruppe wurde sechs Jahre lang jährlichen PSA-Tests und vier Jahre lang jährlichen DRU unterzogen. Die Kontrollgruppe erhielt die übliche Versorgung. Die Studie wurde an zehn Studienzentren in den USA durchgeführt (Andriole et al. 2009). An der ERSPC-Studie nahmen von 1993 bis 2006 182.000 Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren teil. Die Männer wurden nach dem Zufallsprinzip einer Screening- und einer Kontrollgruppe zugeordnet. Der Screening-Gruppe wurde alle zwei bis vier Jahre ein PSA-Screening angeboten, die Kontrollgruppe erhielt kein PSA-Screening. Die statistische Analyse der ERSPC-Studie basierte auf der vordefinierten Kerngruppe von 162.243 Männern zwischen 55 und 69 Jahren (Schröder et al. 2009).

Die Ergebnisse beider Studien wurden 2009 in der gleichen Ausgabe des New England Journal of Medicine veröffentlicht. Die PLCO-Studie stellte – bei einer kompletten Nachbeobachtungszeit von sieben Jahren – keinen Unterschied der PCa-spezifischen Mortalität zwischen den beiden Gruppen fest. Darüber hinaus zeigte auch das Zehn-Jahres-Follow-up auf der Grundlage von 67% der Daten keinen Unterschied bei der PCa-spezifischen Mortalität (Andriole et al. 2009).

Im Gegensatz zur PLCO-Studie ergab die ERSPC-Studie eine signifikante Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität um 20% zugunsten des Screenings, bei einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median neun Jahren (Schröder et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass sich die Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität in der Screening-Gruppe mit der Erkennung

früher Prostatakarzinome deckt. Darüber hinaus zeigte sich ein Rückgang von 24,4% beim Nachweis fortgeschrittener PCa (Bokhorst et al. 2016b; Schröder et al. 2014).

Nach Jahren intensiver Forschung zeigten demnach die beiden größten randomisierten kontrollierten Studien zur Beantwortung der Frage, ob das PSA-basierte Screening die PCa-spezifische Mortalität reduzieren könne, widersprüchliche Ergebnisse. Die Hauptunterschiede im Studiendesign von PLCO und ERSPC waren das Screening-Intervall (jährlich versus alle zwei bis vier Jahre) und die PSA-Schwelle für die Überweisung zur Biopsie (4,0 ng/ml versus 3,0 ng/ml). Noch wichtiger ist: Während das PSA-basierte Screening in den USA bereits mehr oder weniger Teil der klinischen Praxis geworden war, konnte Europa in dieser Hinsicht als relativ unbedarft angesehen werden (Ciatto et al. 2003). Bei der PLCO-Studie hatten sich mindestens 45% der Studienteilnehmer bereits PSA-Screenings unterzogen und die Mitglieder der Kontrollgruppe ließen während des Studienzeitraums im Durchschnitt 2,7 PSA-Tests vornehmen (Andriole et al. 2012; Pinsky et al. 2010). Außerdem war die Compliance im Hinblick auf die Biopsie-Indikation mit bestenfalls 40% gering. Dies reduzierte die Aussagekraft der PLCO-Studie erheblich und stellte die Eignung der Studie zur Beantwortung der Forschungsfrage in Zweifel (Gulati et al. 2012; Schröder u. Roobol 2010).

Die Zahl der Teilnehmer an der ERSPC-Studie, die bereits am PSA-basierten Screening teilgenommen hatten, wurde nicht erhoben, ist aber wahrscheinlich geringer als bei der PLCO-Studie, da das PSA-basierte Screening in Europa noch wenig verbreitet war (Schröder u. Roobol 2010). Der Kontaminationsgrad in der Kontrollgruppe ist gering und lag insbesondere in den ersten Jahren der Studie schätzungsweise unter 15% (Ciatto et al. 2003). Darüber hinaus war das Biopsie-Verfahren Teil der Studie, sodass die Compliance hinsichtlich der Biopsie hoch war. Betrachtet man den Rotterdamer Arm der ERSPC-Studie, so lag der Grad der PSA-Kontamination und der effektiven PSA-Kontamina-

tion, definiert als ≥ 3 ng/ml bei opportunistischen PSA-Testergebnissen und gefolgt von einer Biopsie, bei 28% bzw. 7 bis 8%. Die in der ERSPC-Studie verwendete statistische Trennschärferechnung ging von einer effektiven PSA-Kontamination von 20% aus, was darauf hinweist, dass die ERSPC-Studie statistisch ausreichend belastbar zur Beantwortung der Hauptforschungsfrage ist (Otto et al. 2003; de Koning et al. 2002).

Obwohl ihre Aussagekraft unzureichend ist, liefert die PLCO-Studie wertvolle Daten, um die Erkenntnisse hinsichtlich PCa (Andriole et al. 2012; Pinsky et al. 2010; Gulati et al. 2012; Schröder u. Roobol 2010) zu vergrößern. Forscher der PLCO- und der ERSPC-Studie haben kürzlich kooperiert, um die Wirkung des PSA-basierten Screenings im Vergleich zu einem Verzicht auf ein Screening zu bestimmen (Tsodikov et al. 2017). Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass beide Studien einen kompatiblen Beleg dafür liefern, dass das Prostata-Screening die PCa-spezifische Mortalität reduziert (Otto et al. 2003). Nach Jahren der Diskussion ist die allgemeine Schlussfolgerung, dass PSA-basiertes Screening die PCa-spezifische Mortalität reduzieren kann, jedoch muss eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden, bevor ein bevölkerungsbasiertes Screening indiziert ist.

10.4 Nutzen und Schaden des PSA-basierten Screenings

Die ERSPC-Studie berichtete eine 20%ige Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität durch PSA-basiertes Screening nach einem Follow-up von neun Jahren. In die klinische Praxis umgesetzt, mussten 1.410 Männer eingeladen werden (number needed to invite, NNI), um einen PCa-bedingten Todesfall zu verhindern. Durch aktives Screening wurden 48 weitere Männer diagnostiziert (number needed to diagnose, NND). Ein erheblicher Teil dieser 48 Männer wurde einer potenziell unnötigen Behandlung unterzogen (Schröder et al. 2009): Bei einer me-

dianen Nachbeobachtung von 14 Jahren geht dies auf 781 bzw. 27 Männer zurück (Schröder et al. 2014). Diese Zahlen werden – wie in der Göteborger Studie berichtet – höchstwahrscheinlich noch weiter zurückgehen, je länger das Follow-up ist. Die Göteborger randomisierte bevölkerungsbezogene Prostatakrebs-Screening-Studie ist Teil der ERSPC-Studie. Sie wurde selbstständig initiiert, um die Wirkung eines PSA-basierten Screenings alle zwei Jahre im Vergleich zu keinem Screening zu bewerten. 20.000 Männer wurden 1994 in die Studie eingeschlossen und randomisiert (Hugosson et al. 2010). Die Ergebnisse zeigten, dass 231 Männer untersucht und zehn zusätzliche PCas diagnostiziert werden mussten, um einen PCa-bedingten Todesfall nach 18 Jahren zu verhindern (Hugosson et al. 2018). Die oben genannten Ergebnisse bei NNI und NND werden durch mangelnde Compliance in der Screening-Gruppe und Kontamination in der Kontrollgruppe verwässert. Nach Korrektur sowohl der schlechten Compliance als auch der Kontamination stieg die Effektivität des PSA-basierten Screenings hinsichtlich der PCa-bedingten Mortalität in der ERSPC-Studie von 20% auf 31% (Roobol et al. 2009). Der Rotterdamer Arm der ERSPC-Studie bestand aus 34.833 Männern zwischen 55 und 69 Jahren. Nach Korrektur für mangelnde Compliance und Kontamination, definiert als sowohl PSA- als auch Biopsie-Einsatz in der Kontrollgruppe, zeigte die Rotterdamer Teilstudie nach einer medianen Nachbeobachtung von 13 Jahren eine 51%ige Reduktion des Sterberisikos aufgrund von Prostatakrebs (Bokhorst et al. 2014).

Eine allein auf dem PSA-Wert basierende PCa-Früherkennung birgt mehrere Probleme:

- **Erstens:** Die Tatsache, dass Patienten allein auf der Grundlage eines erhöhten PSA-Werts zur weiteren Abklärung biopsiert werden, führt dazu, dass viele potenziell unnötige Prostata-Biopsien vorgenommen werden. Prostata-Biopsien sind mit Schmerzen und Beschwerden verbunden und können Hämaturie, Hämatospermie und Hämatochezie (Blut im Stuhl) verursachen, die meist selbst-

limitierend sind. Eine schwerwiegendere Komplikation von Prostata-Biopsien sind Infektionen, die zu einer Sepsis führen und den Einsatz von Breitbandantibiotika sowie in manchen Fällen Krankenhausaufenthalte erfordern. Die Hospitalisierungsraten nach einer Prostata-Biopsie liegen zwischen 0 und 6,3% der Fälle. Sterblichkeit nach einer Prostata-Biopsie ist extrem selten, aber wenn eine Infektion auftritt, sollten die Patienten sofort behandelt werden (Loeb et al. 2013).

- **Zweitens** führt das PSA-basierte Screening zu Überdiagnosen: Etwa die Hälfte der PCa-Fälle, die durch ein PSA-basiertes Screening erkannt werden, kann als überdiagnostiziert angesehen werden, sodass die Früherkennung und mit Sicherheit auch die Behandlung für den Patienten keinen Nutzen bringen (Draisma et al. 2003). Schäden der Prostatakrebsbehandlung umfassen Harninkontinenz, erektile Dysfunktion und Darmbeschwerden. Harninkontinenz tritt bei 10–20% der Patienten nach radikaler Prostatektomie und bei 5–10% nach Strahlentherapie auf. Erektile Dysfunktion wird bei ca. 66% der Patienten nach beiden Behandlungsmodalitäten beobachtet. 15% der Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen haben, leiden danach unter Darmbeschwerden (Resnick et al. 2013; Grossman et al. 2018). Diese Schäden haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und vermindern somit die Anzahl der qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALYs). Laut Prognose werden durch das PSA-basierte Screening 73 Lebensjahre über die Lebenszeit von 1.000 Männern, die sich einem PCa-Screening unterzogen haben, gewonnen. Aufgrund von Überdiagnosen und Überbehandlung reduziert sich die Anzahl der QALYs jedoch auf 56 statt 73 (Heijnsdijk et al. 2012).

Das Screening-Intervall betrug in der PLCO-Studie ein Jahr und in der ERSPC-Studie zwei bis vier Jahre. Eine weniger intensive Screening-Strategie mit einem längeren Screening-Intervall wür-

de die Anzahl der Prostata-Biopsien reduzieren und möglicherweise die Übererkennung und Überbehandlung reduzieren. Um die Wirksamkeit einer weniger intensiven Screening-Strategie zu bewerten, wurde die CAP-Studie (Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer) initiiert. 415.357 Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren wurden in eine Interventions- und Kontrollgruppe eingeteilt. Die Interventionsgruppe bestand aus 189.386 Männern, die zu einem einmaligen PSA-Test eingeladen wurden. Die 219.439 Männer in der Kontrollgruppe erhielten kein PSA-Screening. 75.707 Männer der Interventionsgruppe unterzogen sich dem PSA-Test, 64.436 davon hatten ein gültiges PSA-Testergebnis. 6.857 Männern mit einem $\text{PSA} \geq 3,0 \text{ ng/ml}$ wurde eine ultraschallgestützte Prostata-Biopsie angeboten, 5.850 von ihnen nahmen diese in Anspruch. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. 146 Männer der Interventionsgruppe, die sich einem PSA-Test unterzogen hatten, starben an PCa. Von diesen 146 Männern hatten 68 Männer einen PSA-Wert von unter $3,0 \text{ ng/ml}$ beim Screening, was die Bedeutung von wiederholten Screening-Runden unterstreicht. In der Interventionsgruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Inzidenz von PCa beobachtet. Die CAP-Studie zeigt, dass ein einziges PSA-Screening zu einer Überdiagnose von PCa führt, ohne die PCa-bedingte Mortalität zu verringern. Dennoch sollte die Nachbeobachtungszeit verlängert werden, um die aktuellen Schlussfolgerungen zu bestätigen oder zu ändern (Martin et al. 2018).

10.5 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

PCa kann in Formen mit geringem, mittlerem und hohem Progressionsrisiko unterteilt werden. Um die Aggressivität des PCa anhand seiner histologischen Eigenschaften zu bestimm-

men, wird der Gleason-Score verwendet. Prostatagewebe, das PCa enthält, wird je nach Wachstumsmuster und Differenzierungsgrad den Gleason-Mustern 3 bis 5 zugeordnet. Der Gleason-Score wird aus dem häufigsten Muster und dem Muster mit dem höchsten Grad gebildet. Er ist ein sehr wichtiger Prädiktor für das klinische Outcome von PCa, wobei ein höherer Wert des Gleason-Scores mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Epstein et al. 2016).

Eindeutig lokal begrenzte Tumore bedürfen nicht immer einer sofortigen Behandlung (Schröder u. Boyle 1993). *Active surveillance* (aktive Überwachung) zielt darauf ab, unerwünschte Nebenwirkungen einer belastenden Behandlung wie eine radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie zu vermeiden. Patienten, bei denen PCa mit geringem Risiko diagnostiziert wurde, werden mit dem Ziel überwacht, das Fortschreiten der Erkrankung zu erkennen und bei Bedarf auf eine aktive Behandlung umzustellen. Wenn die Erkrankung nicht fortschreitet, werden Behandlungsschäden verhindert. Bei PCa mit geringem Risiko hat die aktive Überwachung vergleichbare Überlebensraten wie die Strahlentherapie und die radikale Prostatektomie. Daher ist die aktive Überwachung die bevorzugte Behandlungsme-

thode für PCa mit geringem Risiko (Klotz et al. 2015; Tosoian et al. 2015).

Das wichtigste Ziel der aktiven Überwachung ist daher die Reduzierung von Überbehandlungen – leider mit begrenztem Erfolg. Die PRIAS-Studie (www.prias-project.org) ist eine prospektive Beobachtungsstudie an PCa-Patienten mit geringem Risiko und aktiver Überwachung (Bokhorst et al. 2016a). Von den ersten 500 Männern, die in die PRIAS-Studie aufgenommen wurden, wechselte mehr als die Hälfte innerhalb von 2,3 Jahren zur invasiven Behandlung, obwohl bei einem signifikanten Teil der Männer keine Anzeichen eines Fortschreitens der Erkrankung auftraten. Daher sollte das Screening darauf abzielen, klinisch signifikanten Prostatakrebs zu erkennen (Gleason Score ≥ 7) und den Nachweis von PCa mit geringem Risiko zu vermeiden (Drost et al. 2018).

10.6 Richtlinien zum PCa-Screening

PCa-Screening bleibt ein kontroverses Thema. Einen Überblick über die diversen internationalen Richtlinien und deren Empfehlungen zum PSA-basierten PCa-Screening gibt Tabelle 1. Die

Tab. 1 Aktuelle Empfehlungen der internationalen Richtlinien zum PCa-Screening

Organisation	Zielgruppe	untere Altersgrenze	Intervall	obere Altersgrenze
EUA	gut informierte Männer mit einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahre	50 J. oder 45 J. bei positiver FA oder bei AA	2 bis 8 Jahre in Abhängigkeit vom ersten PSA-Wert	70 J.
AUA	gut informierte Männer mit einer Lebenserwartung > 10 –15 Jahre	55 J.	2 Jahre oder häufiger, individualisiert nach PSA-Ausgangswert	70 J.
NCCN	gut informierte Männer mit einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahre	45 J.	2–4 Jahre bei Männern mit einem PSA-Wert im Serum < 1 1–2 Jahre bei Männern mit einem PSA-Wert von 1–3	75 J.
USPSTF	gut informierte Männer	55 J.		69 J.

EUA: European Association of Urology; AUA: American Urological Association, NCCN: National Comprehensive Cancer Network; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force; AA: Afroamerikaner; FA: Familienanamnese; J.: Jahre

Tab. 2 Aktuelle Empfehlungen der deutschen Richtlinien zum PCa-Screening

Organisation	Zielgruppe	untere Altersgrenze	Intervall	obere Altersgrenze
G-BA	alle Männer	45 J.	jährliche DRU, kein PSA-Screening	
Interdisziplinäre S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2018	Alle Männer sollten über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Werts als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.	45 J. oder 40 J. bei erhöhtem Risiko und einer mäßlichen Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren	Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist. PSA < 1 ng/ml: 4 Jahre PSA 1–2 ng/ml: 2 Jahre PSA > 2 ng/ml: 1 Jahr	70 J., wenn PSA < 1 ng/ml
DEGAM	Männer, die den Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung mittels PSA in der Hausarztpraxis nicht von sich aus äußern, sollen darauf nicht aktiv angesprochen werden. Diejenigen Männer, die von sich aus nach einer Früherkennung fragen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden. Dabei sollen der mögliche Nutzen wie auch die Risiken (Überdiagnose und Übertherapie) in natürlichen Zahlen und auch grafisch dargestellt werden. Ebenso soll die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen dargestellt werden.			

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Interdisziplinäre S3-Leitlinie: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; J.: Jahre

Richtlinien stimmen darin überein, dass PCa-Screening nur gut informierten Männern mit einer angemessenen Lebenserwartung angeboten werden sollte. Die Richtlinien unterscheiden sich darin, wie das Screening durchzuführen ist, wann es beginnen soll und wie lang die Nachbeobachtungszeit sein soll. Es wird emp-

fohlen, eine Prostata-Biopsie nicht nur auf der Grundlage des PSA-Werts durchzuführen, sondern zusätzliche Tests zu verwenden, um die Spezifität des PSA zu erhöhen.

Die deutschen Richtlinien sind in Tabelle 2 dargestellt. Sie unterscheiden sich von den internationalen Richtlinien; insbesondere die

des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die nur eine DRU als Screening-Tool und keinen PSA-Test empfiehlt. Darüber hinaus raten die deutschen Richtlinien dazu, das Screening bereits ab dem 45. Lebensjahr, also früher als die internationalen Richtlinien, durchzuführen. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) rät Hausärzten, kein PCa-Screening für Patienten anzubieten, die nicht von sich aus danach fragen (Leitlinienprogramm Onkologie 2018).

10.7 Screening-Verfahren

10.7.1 PSA-Wert

Es gibt keinen eindeutigen PSA-Grenzwert, daher wird immer ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität notwendig sein (Thompson et al. 2005). Gemäß der Interdisziplinären S3-Leitlinie sollte ein kontrollierter Grenzwert von 4,0 ng/ml zur Biopsie-Indikation verwendet werden. Die Autoren der ERSPC-Studie argumentieren, dass bei Anwendung eines rein PSA-basierten Algorithmus der Cut-off-Wert 3,0 ng/ml statt 4,0 ng/ml betragen sollte, da bei einem Cut-off-Wert von 4,0 ng/ml zu viele Fälle von klinisch signifikantem Prostatakrebs (csPCa) nicht erkannt würden (Schröder et al. 2001). Bei einem Cut-off von 3,0 ng/ml hat der PSA-Wert eine hohe Sensitivität, aber mangelnde Spezifität, was zur Durchführung potenziell unnötiger Biopsien führt (Schröder et al. 2001). Die Spezifität des PSA-Werts kann durch zusätzliche Tests oder Risikoprädiktions-Instrumente erhöht werden, wodurch die Anzahl potenziell unnötiger Biopsien reduziert wird (Roobol u. Carlsson 2013).

10.7.2 Alter des Patienten

Es gibt keinen Konsens darüber, in welchem Alter ein PCa-Screening begonnen und gestoppt werden sollte. Die Richtlinien empfehlen im Allgemeinen, mit dem Screening bei gut infor-

mierten Männern im Alter von 45 bis 55 Jahren zu beginnen. Die PROBASE-Studie, eine prospektive randomisierte, risikoadaptierte Prostatakrebs-Früherkennungsstudie, die auf einem PSA-Ausgangswert bei jungen Männern basiert, zielt darauf ab, festzustellen, ob das Screening ab dem Alter von 50 Jahren genauso effektiv ist wie das Screening ab 45 Jahre, um die Zahl der Männer mit metastasierenden Erkrankungen zu reduzieren (Arsov et al. 2013). Darüber hinaus wird der Nutzen der Bestimmung eines PSA-Ausgangswerts im jüngeren Alter untersucht (Arsov et al. 2013).

Die Richtlinien empfehlen, das PSA-basierte Screening auf Männer mit einer Lebenserwartung von 10 bis 15 Jahren zu beschränken und das Screening im Alter von 70 bis 75 Jahren einzustellen. Die Inzidenz von PCa mit geringem Risiko, der nie klinisch signifikant wird, ist bei Männern über 70 Jahre hoch. Die Überdiagnose dieser risikoarmen Tumoren ist das Hauptproblem des PSA-basierten Screenings bei Männern über 70 Jahre. Daher sollte festgelegt werden, an welchen Patienten Biopsien durchgeführt werden sollen, um Überdiagnostik vor allem in höheren Altersgruppen zu reduzieren (Hugosson 2018).

10.7.3 Digitale Rektaluntersuchung

Eine DRU korrekt zu interpretieren, kann insbesondere für unerfahrene Untersucher schwierig sein. Eine kürzlich durchgeführte systematische Studie spricht sich gegen die routinemäßige Durchführung von DRU in der Primärversorgung aus (Naji et al. 2018). Es ist jedoch seit langem bekannt, dass die DRU zur Spezifität eines PSA-Tests beitragen kann (Catalona et al. 1991). Ein abnormales DRU-Ergebnis ist mit einem höheren Risiko für csPCa auf allen PSA-Ebenen assoziiert, was für die Nützlichkeit der Untersuchung spricht. Die DRU sollte Teil der initialen Risikobewertung für PCa sein, da sie Informationen über Nodularität und Prostatavolumen liefert. Diese beiden Werte können im Rahmen von

Risikobewertungsinstrumenten verwendet werden (Roobol 2015; Walsh et al. 2014).

10.7.4 Risikorechner

Risikorechner integrieren multivariable Präbiopsie-Informationen in ein Modell, um das Ergebnis von Prostata-Biopsien vorherzusagen. Es wurden viele verschiedene Risikorechner entwickelt, aber nur sechs davon wurden extern in mehr als fünf Studienpopulationen zusätzlich zur der Entwicklungspopulation validiert: ERSPC RPCRC (Roobol et al. 2010), Finne (Finne et al. 2004), Chun (Chun et al. 2006), Karakiewicz (Karakiewicz et al. 2005), PCPT (Ankerst et al. 2014) und ProstaClass (Louie et al. 2015; Stephan et al. 2002). Risikokalkulatoren verwenden verschiedene Präbiopsie-Informationen, alle Risikokalkulatoren beziehen jedoch PSA-Wert und DRU-Ergebnisse ein. Unter anderem werden Alter, Prostatavolumen, freies PSA und frühere negative Biopsie in die Risikoberechnung einbezogen. Die oben genannten Risikorechner und der sogenannte Sunnybrook-Risikorechner (Nam et al. 2007) ergaben in einem aktuellen direkten Vergleich ähnliche Ergebnisse (Pereira-Azevedo et al. 2018). Die vier Risikorechner ERSPC RPCRC, PCPT HG, PCPT 2.0 und Sunnybrook sind in der Lage, das Risiko für in-dolenten PCa oder csPCa separat vorherzusagen. Der ERSPC RPCRC erwies sich bei der Vorhersage von Männern mit csPCa-Risiko als überlegen (Pereira-Azevedo et al. 2018). Der ERSPC RPCRC beinhaltet PSA-Wert, Prostatavolumen, DRU-Ergebnis und frühere negative Biopsie als Eingangsgrößen (Roobol et al. 2010). Der ERSPC RPCRC reduziert die Anzahl der Biopsien um 32% und hat eine 95%ige Sensitivität für den Nachweis von csPCa (Pereira-Azevedo et al. 2018).

10.7.5 Biomarker

PSA-Tests sind kostengünstig und allgemein verfügbar. Aufgrund der hohen Sensitivität

und geringen Spezifität werden häufig Reflex-tests eingesetzt. Reflextests zielen darauf ab, die Spezifität eines PSA-Tests mit nur einem kleinen Nachteil in Form von fehlenden csPCa-Fällen zu erhöhen. Beträgt der PSA-Wert $\geq 3,0$ ng/ml, wird ein Reflextest durchgeführt, um zu entscheiden, ob Prostata-Biopsien angezeigt sind. Zu den Reflextests zählen u.a. der 4Kscore, der Prostate Health Index, selectMDX, PCA3, S3M und MRI.

Der 4Kscore ist ein Risikorechner, der die Messung von vier Kallikrein-Markern kombiniert: Gesamt-PSA, freies PSA, intaktes PSA und humanes Kallikrein 2 (hK2) mit klinischen Informationen wie Alter, DRU und frühere Biopsien (Parekh et al. 2015). Mithilfe des 4Kscores werden bei Männern, die zur Prostata-Biopsie überwiesen wurden, 30–58% der Prostata-Biopsien vermieden, auf Kosten von nicht erkanntem csPCa in 1,3–4,7% der Fälle (Parekh et al. 2015).

Ein weiterer Test, der auf Kallikrein-Markern basiert, ist der Prostate Health Index Test (PHI). PHI ist eine mathematische Formel, die sich aus PSA, freiem PSA und p2PSA zusammensetzt. Bei einer Sensitivität von 95% zeigte der PHI eine Spezifität von 36%, während der PSA-Test eine Spezifität von 17% aufwies. In der täglichen Praxis konnte PHI die Zahl der Prostata-Biopsien im Vergleich zu PSA um 36% reduzieren (de la Calle et al. 2015).

Eine in den Niederlanden durchgeführte Studie zeigte, dass zwei mRNA (Boten-Ribonukleinsäure)-Biomarker im Urin, nämlich HOXC6 und DLX1, stark mit csPCa korrelieren. Diese beiden Marker wurden im selectMDX-Nomogramm neben klinischen Informationen wie DRU, PSA-Verdopplungszeit, frühere Prostata-Biopsien, Prostatavolumen und Familiengeschichte aufgenommen. Dieses Nomogramm wurde in einer Kohorte von 519 Männern entwickelt und in einer Kohorte von 386 Männern validiert. In der Validierungskohorte konnte das Nomogramm die Zahl der Biopsien um 42% reduzieren, auf Kosten von 2% nicht entdeckten csPCa-Fällen (Van Neste et al. 2016).

Das PCa-Antigen 3 (PCA3) ist ein weiterer mRNA-Biomarker im Urin und wird in PCa-Zellen überexprimiert. Die Rolle von PCA3 bei der Vorhersage von signifikantem PCa bleibt unklar. PCA3 ist vermutlich nach früheren negativen Prostata-Biopsien oder in Kombination mit anderen Biomarkern am aussagekräftigsten (Dani u. Loeb 2017).

In Stockholm wurde das sogenannte Stockholm-3-Modell (S3M) entwickelt. Das S3M verwendet verschiedene Biomarker, genetische Polymorphismen und klinische Variablen (unter anderem DRU und Prostataavolumen), um das Ergebnis von Prostata-Biopsien vorherzusagen. In der Studie Stockholm 3 wurden 47.688 Männer im Alter von 50 bis 69 Jahren eingeladen, sich sowohl dem S3M- als auch dem PSA-Test zu unterziehen. Das S3M-Modell war deutlich aussagekräftiger als der PSA-Wert allein. Bei gleicher Empfindlichkeit konnte der S3M-Test die Anzahl der Biopsien um 32% reduzieren und 44% der Biopsien bei gutartigen Tumoren vermeiden (Grönberg et al. 2015). Zusätzlich wird die Leistungsfähigkeit des S3M-Tests als Reflextest untersucht. Die Gesamtzahl der Biopsien konnte um 32% bzw. 52% reduziert werden, wobei 10 bzw. 20% der csPCa-Fälle nicht erkannt wurden (Ström et al. 2018).

Der Einsatz von Biomarkern birgt ein vielversprechendes Potenzial zur Verbesserung der Patientenauswahl für die Prostata-Biopsie. Hierzu sind viele Studien veröffentlicht worden, Direktvergleiche sind jedoch selten. Der 4Kscore und der PHI-Test wurden hinsichtlich der Vorhersage von PCa in einer Validierungskohorte verglichen. Die Kohorte bestand aus 531 Männern ohne vorherige Biopsien und mit einem PSA-Wert zwischen 3 und 15 ng/ml. Beide Tests zeigten eine ähnliche Diskriminierungsfähigkeit bei der Vorhersage von csPCa. Beide Tests konnten die Zahl der unnötigen Biopsien im Vergleich zum alleinigen PSA-Test reduzieren (Nordström et al. 2015). Die Forschung befindet sich noch in einem frühen Stadium und weitere Daten werden benötigt, um die genaue Rolle von Biomarkern in der klini-

schen Praxis zu beurteilen. Die Einbindung von Biomarkern in Risikorechner kann bei der Auswahl von Patienten für die Prostata-Biopsie unterstützen. Ein wichtiger Aspekt beim Einsatz von Biomarkern und Genomik ist die Kosteneffektivität (Eggner 2016). In einem neuen Direktvergleich erwiesen sich Risikorechner, die das Prostataavolumen berücksichtigen, darin überlegen, Männer zu identifizieren, bei denen das Risiko bestand, an csPCa (Pereira-Azevedo et al. 2018) zu erkranken. Das Prostataavolumen ist ein kostengünstiger Indikator bei der Risikoprognose, daher wird empfohlen, es in die Risikorechner einzubeziehen (Pereira-Azevedo et al. 2018; Roobol et al. 2012).

10.7.6 TRUS-geführte Biopsien

Um einen Verdacht auf PCa auszuschließen oder zu bestätigen, wird in der Regel eine transrektale ultraschallgeführte Biopsie durchgeführt. Traditionell wurde eine Sextantenbiopsie durchgeführt. Die Sextantenbiopsie ist eine Technik, bei der ein festes Muster von sechs Stanzzyllindern aus dem para-medianen Bereich der Prostata entnommen wird. Etwa im Jahr 1996 wurde vorgeschlagen, Sextantenbiopsien stärker lateralisiert durchzuführen, um PCa besser nachweisen zu können (Schröder u. Roobol 2010). Dennoch ergab die Sextantenbiopsie eine unverhältnismäßig hohe Zahl von falsch negativen Ergebnissen, die zur Durchführung von Wiederholungsbiopsien führten (Poyet et al. 2016; Taneja et al. 2015). 2007 wurde die Sextantenbiopsie deshalb durch die Biopsie mit zwölf Stanzzyllindern ersetzt. Mithilfe dieses Ansatzes mit zwölf lateral gewonnenen Stanzungen können deutlich mehr Prostatakarzinome diagnostiziert werden, bei gleicher Komplikationsrate wie bei der Sextantenbiopsie (Poyet et al. 2016; Taneja et al. 2015; Shariat u. Roehrborn 2008). Die Anzahl der Stanzungen sollte sich nach dem Prostataavolumen richten. Der Vorteil von mehr als zwölf Stanzungen erscheint jedoch marginal, während die Komplikationsrate

steigt, wenn mehr Biopsien entnommen werden (Eichler et al. 2006). Derzeit empfehlen die Leitlinien einen zehn- bis zwölf-Stanzen-Ansatz mit Schwerpunkt auf den lateralen Bereichen der Prostata (Taneja et al. 2015; Shariat u. Roehrborn 2008; Mottet et al. 2017).

CsPca kann bei TRUS-Biopsien übersehen werden, was zu wiederholten Biopsien führt (Ahmed et al. 2017). Die nicht erkannten Karzinome sind am häufigsten an der Spitze der Prostata lokalisiert (Bittner et al. 2013). Es hat sich jedoch gezeigt, dass nach zunächst negativen TRUS-geführten Biopsien extrem selten csPca gefunden wird. Zudem ist die Pca-spezifische Mortalitätsrate nach ersten negativen Sextantenbiopsien extrem niedrig: Sie beträgt nur 0,5% nach 15 Jahren Follow-up (Verbeek et al. 2018).

10.7.7 MRT-gesteuerte Biopsien

Die Magnetresonanztomografie (MRT) birgt ein vielversprechendes Potenzial für den Nachweis von csPca. Die MRT kann Bereiche der Prostata erkennen, die im Verdacht stehen, klinisch signifikante Pca aufzuweisen. Diese Bereiche können gezielt biopsiert werden (Ahmed et al. 2017; Schoots et al. 2015). Da die MRT relativ teuer ist, wird sie als Reflextest eingesetzt. Die MRT kann sowohl bei Wiederholungs- als auch bei Erstbiopsien eingesetzt werden.

Wie bereits beschrieben, kann bei TRUS-geführten Biopsien csPca übersehen werden, sodass der Verdacht auf Pca weiterbesteht, insbesondere dann, wenn der PSA-Wert als erhöht angesehen wird. Bei Wiederholungsbiopsien wird meist die MRT eingesetzt. Mithilfe der MRT können Prostata-Bereiche identifiziert werden, bei denen ein Verdacht auf csPca besteht, und es können MRT-gesteuerte Biopsien durchgeführt werden. Darüber hinaus hat die MRT einen hohen negativen Vorhersagewert bei einer Wiederholungsbiopsie und wird daher verwendet, um Pca auszuschließen und unnötige Biopsien zu vermeiden (Mottet et al. 2017;

Moldovan et al. 2017). Richtlinien empfehlen, vor einer erneuten Biopsie eine MRT der Prostata durchzuführen (Moldovan et al. 2017). Es wird empfohlen, vor der MRT eine gute Risikotratifizierung vorzunehmen. Mithilfe des Risikorechners ERSPC RPCRC können beispielsweise die Hälfte der MRTs bei Wiederholungsbiopsien vermieden und somit unnötige Risiken und Kosten reduziert werden (Alberts et al. 2016).

Der hohe negative Vorhersagewert der MRT bei Wiederholungsbiopsien hat zu einem verstärkten MRT-Einsatz bei Patienten geführt, die noch nicht biopsiert worden sind. Im Allgemeinen hängt der negative Vorhersagewert von der Prävalenz ab: Je niedriger die Prävalenz, desto höher der negative Vorhersagewert und umgekehrt. Bei Erstbiopsien ist die csPca-Prävalenz höher als bei Wiederholungsbiopsien, was bedeutet, dass der negative Vorhersagewert der MRT im Erstbiopsie-Setting geringer ist (Moldovan et al. 2017). Eine systematische Untersuchung ergab für csPca einen durchschnittlichen negativen Vorhersagewert der MRT von 80,4% bei Erst- bzw. 88,2% bei Wiederholungsbiopsien. Demnach übersieht eine von fünf unauffälligen MRT ein csPca. Daher kann die MRT die TRUS-gesteuerte systematische Biopsie bei Erstbiopsien noch nicht ersetzen (Moldovan et al. 2017).

Kürzlich führte das Stockholm-3-Panel eine Studie durch, um die Rolle der MRT in Kombination mit dem S3M-Test bei der Pca-Erkennung zu bewerten. 532 Männer im Alter von 45 bis 74 Jahren, die zur diagnostischen Abklärung von Pca überwiesen worden waren, unterzogen sich im Falle einer festgestellten Läsion dem S3M-Test, der MRT, systematischen Biopsien und MRT-geführten Biopsien. Hätten sich die Patienten ausschließlich einer systematischen bzw. MRT-geführten Biopsie unterzogen, wären 32 bzw. 24 der insgesamt 194 csPca-Fälle übersehen worden. Mit beiden Methoden wird demnach csPca nicht immer erkannt. Führte man MRT und systematische Biopsien nur bei Männern mit einem csPca-Risiko von mehr als

10% in Kombination mit dem S3M-Test durch, würde sich die Zahl der MRTs und Prostata-Biopsien um 38% (d.h. um 204 Fälle) reduzieren, wobei jedoch 16 csPCA-Fälle nicht erkannt würden (Grönberg et al. 2018).

Die Risikostratifizierung zur Vermeidung unnötiger systematischer und/oder geführter Biopsien kann auch nach der MRT durchgeführt werden. Vor kurzem wurde der MRI-ERSPC-RC entwickelt, ein Risikorechner, der die MRT-Ergebnisse in den ERSPC RPCRC einbezieht. Das MRI-ERSPC-RC zeigte im Vergleich zum ERSPC RPCRC eine verbesserte Fähigkeit, einen csPCA-Befund während der Prostata-Biopsie vorherzusagen. In der Validierungskohorte konnte das MRI-ERSPC-RC 25% der Biopsien vermeiden, auf Kosten von 6% der Patienten, bei denen csPCA vorlag, aber nicht erkannt wurde. Eine weitere externe Validierung des MRI-ERSPC-RC ist erforderlich (Alberts et al. 2018).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mithilfe der MRT csPCA erkannt wird, das bei TRUS-geführten Biopsien übersehen wird. Darüber hinaus reduziert die MRT die Zahl der PCa-Diagnosen mit geringem Risiko im Vergleich zu TRUS-geführten Biopsien. MRT-geführte Biopsien können systematische Biopsien bei Erst-Biopsien noch nicht ersetzen. Die Einbeziehung des MRT-Ergebnisses in den ERSPC RPCRC verbessert dessen Fähigkeit, das Auffinden von csPCA während der Prostata-Biopsie vorherzusagen (Alberts et al. 2018). Da die MRT hohe Kosten verursacht, wird jedoch eine Risikostratifizierung zur Auswahl der Patienten für die MRT empfohlen (Alberts et al. 2016; Grönberg et al. 2018).

Der PSMA-PET-Scan ist ein relativ neues bildgebendes Verfahren, das zunehmend beim Management von PCa eingesetzt wird (PSMA = Prostata-spezifisches-Membran-Antigen). Der PSMA-PET-Scan ist bei der Auswahl der besten Behandlung für Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach einer kurativen Behandlung wertvoll (Han et al. 2018). Die Rolle des PSMA-PET-Scans bei der Klassifizierung von Pa-

tienten vor der Behandlung ist vielversprechend, aber nicht so eindeutig wie bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv (Han et al. 2018). Eine aktuelle prospektive Studie untersuchte den Einsatz des PSMA-Scans beim Nachweis von PCa in der Wiederholungsbiopsie. 45 Patienten mit Verdacht auf csPCA aufgrund eines erhöhten PSA- und/oder PHI-Werts mit negativem MRT wurden einem PSMA-PET-Scan unterzogen. 25 Patienten hatten eine positive Läsion in ihrer Prostata und unterzogen sich einer softwaregestützten Fusionsbiopsie. Es wurden vier indolente Formen und sieben klinisch signifikante Formen von PCa gefunden. Bei den Patienten mit csPCA wurden beim PSMA-PET-Scan höhere Aufnahmewerte gefunden (Lopci et al. 2018). Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend sind, ist weitere Forschung erforderlich, um die Rolle des PSMA-Scans bei der Diagnose von PCa zu bestimmen.

10.8 Diskussion

Die ERSPC-Studie zeigt, dass PSA-basiertes Screening die PCa-spezifische Mortalität reduziert. Beim PCa-Screening, das ausschließlich auf dem PSA-Wert basiert, überwiegt der Schaden tendenziell den Nutzen. Unnötige Prostata-Biopsien, Überdiagnosen und Überbehandlungen von PCa mit geringem Sterberisiko müssen reduziert werden. Biomarker, Risikoprädiktionsmodelle und Prostata-MRT werden den Schaden-Nutzen-Kompromiss weiter verbessern.

Die Erkenntnisse über das klinische Verhalten von PCa nehmen zu. Ein Gleason-Score 3 + 4 wird oft als csPCA betrachtet. Gleason Score 4 wird jedoch vier verschiedenen PCa-Mustern zugeordnet. Eines dieser Wachstumsmuster wird als cribriformes Wachstum bezeichnet, das mit Metastasen und ungünstigen klinischen Outcomes verbunden ist. Im Gegensatz dazu zeigt Gleason Score 3 + 4 ohne cribriformes Wachstum ein ähnliches klinisches Verhalten wie Gleason Score 3 + 3 (Kweldam et al. 2018).

Patienten mit PCa mit Gleason Score 3 + 4 ohne cribriformes Wachstum kommen potenziell für eine aktive Überwachung infrage (Kweldam et al. 2018). Das Screening sollte darauf abzielen, weitere Diagnostik bei PCa mit geringem Risiko, der keiner aktiven Behandlung bedarf, zu verhindern. Die Definition von csPCa wird sich möglicherweise wandeln und die Sensitivität und Spezifität der beschriebenen Screening-Methoden verändern.

Opportunistisches Screening ist in den Industrieländern gängige Praxis. Es wird auch bei Männern höherer Altersgruppen häufig durchgeführt, was zu Schäden durch unnötige Biopsien, Überdiagnosen und Überbehandlungen ohne nachgewiesene Auswirkungen auf die PCa-spezifische Mortalität führt (Arnsrud Godtman et al. 2015). PSA-basiertes Screening in einem organisierten Programm kann kostengünstig sein, wenn es einer begrenzten, relativ jungen Altersgruppe angeboten wird. PSA-Tests ab dem 63. Lebensjahr erweisen sich aufgrund des hohen Risikos einer Überdiagnose als weniger kostengünstig (Heijnsdijk et al. 2015). Allerdings werden sich die derzeit verfügbaren Kosteneffektivitätsdaten, die auf einem rein PSA-basierten Screening-Algorithmus basieren, ändern, wenn etwa der Einsatz von Reflex-tests berücksichtigt wird.

Während einer Konsenssitzung im Jahr 2016 kamen über 30 PCa-Screening-Experten aus Europa zu dem Schluss, dass es genügend Evidenz gibt, um Pilotstudien für die Durchführung eines organisierten PCa-Screenings zu starten. Die positive Rolle von Biomarkern, Risikorechnern und MRT bei der Verbesserung der Schaden-Nutzen-Bilanz des Prostata-Screenings wurde anerkannt. Das Screening-Programm sollte darauf abzielen, csPCa zu erkennen, während bei im Screening entdeckten PCa mit geringem Risiko aktive Überwachung angeboten werden sollte. Ein gut organisiertes Programm ist dem derzeit reichlich genutzten opportunistischen Screening vorzuziehen (Heijnsdijk et al. 2018).

10.9 Fazit

Die ERSPEC-Studie liefert Evidenz der Stufe I, dass das Prostata-Screening die prostata-spezifische Mortalität reduziert. Das Screening allein auf Basis des PSA-Werts führt jedoch zu unnötigen Tests und Prostata-Biopsien, Überdiagnosen und Überbehandlungen. Risikokalkulatoren, Biomarker und MRT-Bildgebung einschließlich gezielter Biopsie weisen ein großes Potenzial auf, diese Schäden zu reduzieren. Die weitere Umsetzung und Entwicklung dieser Verfahren ist notwendig und wird zweifellos zu einem günstigeren Schaden-Nutzen-Verhältnis führen. Ein gut organisiertes Programm wird den derzeit zu häufig angewandten opportunistischen Screening-Praktiken vorgezogen.

Literatur

- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 02;389(10071):815–22.
- Alberts AR, Roobol MJ, Verbeek JFM, Schoots IG, Chiu PK, Osses DF, et al. Prediction of high-grade prostate cancer following multiparametric magnetic resonance imaging: improving the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators. *Eur Urol*. 2018. (in press).
- Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, van Leenders GJ, Bangma CH, Roobol MJ. Risk-based Patient Selection for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy after Negative Transrectal Ultrasound-guided Random Biopsy Avoids Unnecessary Magnetic Resonance Imaging Scans. *Eur Urol*. 2016 06;69(6):1129–34.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar;360(13):1310–9.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan;104(2):125–32.
- Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, et al. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology*. 2014 Jun;83(6):1362–7.
- Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg ran-

- domized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):354–60.
- Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE, et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):873–5.
- Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Bennett A, Galbreath RW. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):509–14.
- Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, Lous JJ, Moss SM, Schröder FH, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):329–36.
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol.* 2016a 12;70(6):954–60.
- Bokhorst LP, Zappa M, Carlsson SV, Kwiatkowski M, Denis L, Paez A, et al. Correlation between stage shift and differences in mortality in the European Randomised study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *BJU Int.* 2016b 11;118(5):677–80.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanagan RC, 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.* 2017 Feb;197(2S):S200–S7.
- 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 Apr;324(17):1156–61.
- Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):820–6.
- Ciatto S, Zappa M, Villers A, Paez A, Otto SJ, Auvinen A. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int.* 2003 Dec;92 Suppl 2:97–100.
- Dani H, Loeb S. The role of prostate cancer biomarkers in undiagnosed men. *Curr Opin Urol.* 2017 May;27(3):210–6.
- de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE, et al. 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 Mar;98(2):268–73.
- de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol.* 2015 Jul;194(1):65–72.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruysen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jun;95(12):868–78.
- Drost FH, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Remmers S, et al. Can active surveillance really reduce the harms of overdiagnosing prostate cancer? A reflection of real life clinical practice in the PRIAS study. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):98–105.
- Eggner S. Prostate Cancer Screening Biomarkers: An Emerging Embarrassment of 'Riches'? *Eur Urol.* 2016 07;70(1):54–5.
- Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006 May;175(5):1605–12.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244–52.
- ERSPC Background. Available online: <http://www.erspc.org/prostatecancer/erspc-background/#study-protocol> (accessed: June 20, 2018).
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar;136(5):E359–86.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374–403.
- Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, et al. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer.* 2004 Aug;111(2):310–5.
- Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2015 Dec;16(16):1667–76.
- Grönberg H, Eklund M, Pickers W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2018 Jul.
- Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 05;319(18):1901–13.
- Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Mariotto AB, Heijnsdijk EA, Katcher J, et al. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. *Cancer Causes Control.* 2012 Jun;23(6):827–35.
- Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of. *Eur Urol.* 2018 Apr.

- Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan;107(1):366.
- Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(7):595–605.
- Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borra's JM, de Carvalho TM, Castells X, Eklund M, et al. Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2018 Feb;142(4):741–6.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):725–32.
- Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol.* 2018 Feb;52(1):27–37.
- Hugosson J. Stopping screening, when and how? *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):46–53.
- Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1930–4.
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jan;33(3):272–7.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet.* 2017 04;389(10076):1323–35.
- Kweldam CF, van der Kwast T, van Leenders GJ. On cribriform prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):145–54.
- Lee C, Keefer M, Zhao ZW, Kroes R, Berg L, Liu XX, et al. Demonstration of the role of prostate-specific antigen in semen liquefaction by two-dimensional electrophoresis. *J Androl.* 1989 Nov-Dec;10(6):432–8.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/0220L, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Accessed August 9, 2018).
- Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013 Dec;64(6):876–92.
- Lopci E, Saita A, Lazzeri M, Lughezzani G, Colombo P, Buffi NM, et al. Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Diagnosis of Prostate Cancer in Men with Contraindications to or Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Prospective Observational Study. *J Urol.* 2018 Jul;200(1):95–103.
- Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 May;26(5):848–64.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 03;319(9):883–95.
- Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017 Aug;72(2):250–66.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 04;71(4):618–29.
- Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2018 03;16(2):149–54.
- Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Aug;25(24):3582–8.
- Neppel-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, Rapiti E, Rachtan J, Holleczer B, et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1325–34.
- Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Jul;68(1):139–46.
- Otto SJ, van der Cruysen IW, Liem MK, Korfage JJ, Lous JJ, Schröder FH, et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer.* 2003 Jun;105(3):394–9.
- Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):464–70.
- Pereira-Azevedo N, Verbeek JFM, Nieboer D, Bangma CH, Roobol MJ. Head-to-head comparison of prostate cancer risk calculators predicting biopsy outcome. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):18–26.
- Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials.* 2010 Aug;7(4):303–11.
- Potosky AL, Kessler L, Gridley G, Brown CC, Horm JW. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Oct;82(20):1624–8.

- Poyet C, Nieboer D, Bhindi B, Kulkarni GS, Wiederkehr C, Wettstein MS, et al. Prostate cancer risk prediction using the novel versions of the European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer (ERSPC) and Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculators: independent validation and comparison in a contemporary European cohort. *BJU Int.* 2016 Mar;117(3):401–8.
- Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO). National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention. Available online: <https://prevention.cancer.gov/major-programs/prostate-lung-colorectal> (accessed: June 20, 2018).
- Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jan;368(5):436–45.
- Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed). *Cancer in Germany 2011/2012. 10th edition.* Berlin. 2016
- Roobol MJ, Carlsson SV. Risk stratification in prostate cancer screening. *Nat Rev Urol.* 2013 Jan;10(1):38–48.
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2009 Oct;56(4):584–91.
- Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, Jones JS, Kattan MW, Klein EA, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol.* 2012 Apr;30(2):149–55.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):79–85.
- Roobol MJ. Digital rectal examination can detect early prostate cancer. *Evid Based Med.* 2015 Jun;20(3):119.
- Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):438–50.
- Schröder FH, Boyle P. Screening for prostate cancer – necessity or nonsense? *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):656–61.
- 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 Mar;360(13):1320–8.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec;384(9959):207–35.
- Schröder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol.* 2010 Jul;58(1):46–52.
- Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology.* 2001 Jan;57(1):83–90.
- Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262–80.
- 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 Oct;317(15):909–16.
- Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem.* 2002 Aug;48(8):1279–87.
- Ström P, Nordström T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol.* 2018 Jan.
- Taneja S, Bjurlin M, Carter B. Optimal Techniques of Prostate Biopsy and Specimen Handling. [08–08–2018]; Available from: <http://www.auanet.org/guidelines/prostate-biopsy-and-specimen-handling>.
- Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 2005 Jul;294(1):66–70.
- Tomao L, Sbardella D, Gioia M, Di Masi A, Marini S, Ascenzi P, et al. Characterization of the prostate-specific antigen (PSA) catalytic mechanism: a pre-steady-state and steady-state study. *PLoS One.* 2014;9(7):e102470.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Oct;33(30):3379–85.
- Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med.* 2017 Oct;167(7):449–55.
- Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Janinink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol.* 2016 11;70(5):740–8.
- Verbeek JFM, Roobol MJ, group ERs. What is an acceptable false negative rate in the detection of prostate cancer? *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):54–60.
- Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract.* 2014 Dec;64(629):e783–7.
- Zhang K, Bangma CH, Roobol MJ. Prostate cancer screening in Europe and Asia. *Asian J Urol.* 2017 Apr;4(2):86–95.



Henk B. Luiting

Henk Luiting ist Doktorand in der Abteilung für Urologie des Erasmus Medical Centers in Rotterdam. Im Rahmen seiner Promotion befasst er sich vor allem mit dem Einsatz von PSMA-PET-Scans bei Patienten mit Prostatakrebs. Darüber hinaus ist er für das Datenbankmanagement des PRIAS-Projekts (Prostate Cancer Research International Active Surveillance [www.prias-project.org]) verantwortlich. Er absolvierte einen Master-Studiengang in Medizin an der Universität Groningen, Niederlande. In seinem letzten Jahr war er Forschungsstudent am klinischen Forschungsinstitut des Westmead Private Hospital in Sydney. Im Mittelpunkt der Forschung standen Patienten mit Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie. Sein letztes Praktikum absolvierte er an der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Groningen.



Prof. Dr. Monique J. Roobol

Monique Roobol ist Professorin für Decision Making in der Urologie und Leiterin der wissenschaftlichen Forschungsstelle in der Abteilung für Urologie am Erasmus Medical Centre Rotterdam, Niederlande. Sie besitzt einen Master und einen Dokortitel in Epidemiologie.

Die wissenschaftliche Forschungsstelle führt mehrere klinische und populationsbasierte Screening-Studien durch. Durchschnittlich arbeiten fünf Doktoranden unter der Leitung von Prof. Roobol. Sie ist verantwortlich für den niederländischen Teil der ERSPC-Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; www.erspc.org), des PRIAS-Projekts (Prostate Cancer Research International Active Surveillance; www.prias-project.org) und des Movember Global Action Plan-3 (aktive Überwachung). Sie ist Vorstandsmitglied der ERSPC-Stiftung, Projektleiterin der ERSPC-Arbeitsgruppe und der niederländischen Prostatakrebsforschungsförderung (SWOP). Ihr Hauptinteresse gilt der prädiktiven Modellierung (www.prostatecancer-riskcalculator.com).

Prof. Roobol hat über 300 wissenschaftliche Publikationen, Buchkapitel und Rezensionen (mit-) verfasst, ist Gastrednerin auf wichtigen urologischen Kongressen und wurde für ihre Forschungsarbeit mit mehreren Preisen ausgezeichnet.