

# Prostatakarzinom

Dieter Hölzel

Ist die Früherkennung in einer Sackgasse?

**D**as Prostatakarzinom-(PK)-Früherkennungsangebot, die digitale Prostatapalpation (DRE), besteht seit 1971. Heute ist allgemein bekannt, daß die Einführung eines Screening-Verfahrens mit der Zulassung eines Medikamentes vergleichbar ist und einen entsprechenden Wirksamkeitsnachweis erfordert. Trotzdem ist für DRE weltweit bis heute in keiner randomisierten Studie die Wirksamkeit, das heißt die Senkung der PK-bedingten Mortalität, nachgewiesen worden (1, 3, 7, 20, 22, 47).

Solche Untersuchungen sind heute neu zu konzipieren, weil mit der Bestimmung des PSA im Serum ein sensitiver Test verfügbar ist und erste Ergebnisse für unterschiedliche Untersuchungskohorten vorliegen. Grundsätzlich wird eine Screening-Untersuchung in Frage gestellt, wenn das therapeutische Vorgehen für die früh entdeckten Krebspatienten kontrovers zwischen „watchful waiting“, Bestrahlung und Operation diskutiert wird. Erste Studien scheinen zu belegen, daß bei asymptomatischen PK ein Hinauszögern des Therapiebeginns keinen Nachteil im Vergleich zur sofortigen Therapie bedeutet, das heißt, eine sofortige Behandlung würde nicht den natürlichen Verlauf verändern (23, 29, 43, 61). Eine kurze Erläuterung der epidemiologischen Daten zum PK, der Logik von Screening-Untersuchungen und der therapeutischen Alternativen sollen die Aktualität der Frage nach dem Stellenwert des Screenings belegen, das dringend auf eine empirisch-rational begründete Basis zu stellen ist.

## Zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Altersspezifischen Inzidenzraten, die von neun Tumorregistern in den USA für 1983 bis 1987, vom Saarländischen, vom Münchner Tumorre-

gister (TRM) und von der ehemaligen DDR vorgelegt wurden, zeigen bemerkenswerte Unterschiede (*Abbildung 1*). Im Alter von 45 bis 49 ist jährlich mit vier Neuerkrankungen je 100 000 Männer, von 50 bis 54 mit 17, von 75 bis 79 mit 459 in Deutschland zu rechnen. In den USA wurden schon 1983 bis 1987 1,1 Prozent Prostatakarzinome jährlich bei über 80jährigen registriert, in Deutschland heute etwa 0,4 Prozent (27, 50, 58, 59, 57, 39). Die altersspezifische Mortalität für die vier verschiedenen Populationen der *Abbildung 1* und für Deutschland insgesamt (alte Bundesländer) ist dagegen nahezu identisch (*Abbildung 2*). Eine unterschiedliche Inzidenz, auch in der Größenordnung der

USA, führte offensichtlich bisher zu keiner nennenswerten Senkung der Mortalität.

Die Mortalität ist in den letzten 15 Jahren sogar leicht angestiegen (4, 21, 40, 50), während die Inzidenz mit einer Verdreifachung mittlerweile ein epidemisches Niveau erreicht hat (*Abbildung 3*) (21, 23, 61, 6). Eine plausible Annahme ist deshalb, daß die Inzidenzsteigerung in den USA nicht die Folge eines bisher unbekanntes ätiologischen Faktors ist, der in den letzten Jahren seit Verfügbarkeit des PSA zu diesem Anstieg geführt hat (11, 34, 35, 48).

Zutreffender dürfte sein, daß diese Steigerung der Inzidenz von der Medizin selbst verursacht wurde. Eine positive Einstellung der Bevölkerung zum Screening, die intensive Werbung mit Prostate Awareness Weeks und eine intensiv genutzte Diagnostik mit digitaler rektaler

USA, führte offensichtlich bisher zu keiner nennenswerten Senkung der Mortalität. Die Mortalität ist in den letzten 15 Jahren sogar leicht angestiegen (4, 21, 40, 50), während die Inzidenz mit einer Verdreifachung mittlerweile ein epidemisches Niveau erreicht hat (*Abbildung 3*) (21, 23, 61, 6). Eine plausible Annahme ist deshalb, daß die Inzidenzsteigerung in den USA nicht die Folge eines bisher unbekanntes ätiologischen Faktors ist, der in den letzten Jahren seit Verfügbarkeit des PSA zu diesem Anstieg geführt hat (11, 34, 35, 48).

Zutreffender dürfte sein, daß diese Steigerung der Inzidenz von der Medizin selbst verursacht wurde. Eine positive Einstellung der Bevölkerung zum Screening, die intensive Werbung mit Prostate Awareness Weeks und eine intensiv genutzte Diagnostik mit digitaler rektaler

Arbeitsgruppe Urologie im Tumorregister München (siehe Kasten Seite C-1191)

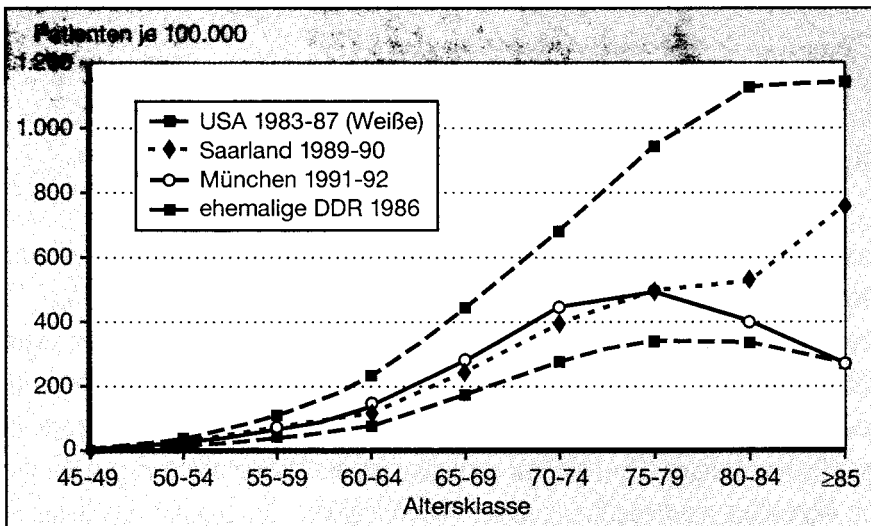


Abbildung 1: Altersspezifische Inzidenzraten aus den USA, dem Saarland, der Stadt München und der ehemaligen DDR. In der Altersklasse 80 bis 84 Jahre wurden in den USA (1983 bis 1987) 1,1 Prozent, in Deutschland etwa 0,42 Prozent je 100 000 Männer diagnostiziert (50, 58, 59, 57, 39). Bei über 80jährigen bestehen im TRM Erfassungsdefizite, da bisher i. w. das operative Fachgebiet Urologie die Erhebung trägt.

Prostatapalpation DRE, PSA, transrektalem Ultraschall (TRUS) – insbesondere die hohe Akzeptanz des PSA – und Biopsien „produzieren“ zunehmend mehr Prostatakarzinomkranke und in Folge unter anderem eine Versechsfachung der Prostataektomien von 1984 bis 1990 (34).

Im Tumorregister München (TRM) ergeben sich die ersten Hinweise aus Inzidenzanalysen auf Stadtbezirks- und Gemeindeebene, daß sich diese Entwicklung auch in Deutschland abzeichnet (Unterschiede Faktor 2).

Die um 40 Prozent niedrigere Inzidenz von 30,5 in der ehemaligen DDR 1986 (im Vergleich zu etwa 51 in Saarland und München) und die um nur 10 Prozent niedrigere Mortalität sprechen ebenfalls für die Medizin als Ursache (39). Konsistent damit ist, daß die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate in der DDR bei etwa 30 Prozent (24), in München bei 60 Prozent und in den USA vermutlich schon fast bei 70 Prozent liegen dürfte (BRD altersgleiche Normalbevölkerung 73 Prozent).

Beachtenswert ist die säkulare Entwicklung der altersstandardisierten Mortalitätsziffern in Deutschland (Abbildung 4). Eine Zunahme von 24 auf 28 Sterbefälle je 100 000 ist um 1973 zu erkennen, eine weitere deutet sich seit 1986 an auf 30,2 in 1992 (57). Vergleichbare Veränderungen belegt

das Tumorregister des Saarlandes mit seinen Neuerkrankungszahlen (58). Der Start der Früherkennung in Deutschland und die Verfügbarkeit des PSA fallen zeitlich mit diesen Änderungen zusammen.

Anzumerken ist dazu, daß für die Stadt München 1988 bis 1992 das Verhältnis von Mortalitäts- zu Neuerkrankungszahlen 0,61 beträgt, was auf Grund der Überlebensraten im TRM (beobachtet 10 Jahre 31 Prozent, relativ 58 Prozent entspricht 0,42 anstelle von 0,61) einen nennenswerten Anteil falsch positiver Angaben auf Todesbescheinigungen vermuten läßt, der mit der Zahl der Diagnostizierten

steigen könnte. Bekanntlich stehen in Deutschland als einzigem Land der Welt der Medizin die von ihr ausgestellten Todesbescheinigungen trotz aller staatlichen Forderungen nach Transparenz und Qualitätssicherung beispielsweise für die Abklärung solcher Hypothesen nicht zur Verfügung. Aufbau und Nutzung von Tumorregistern für klinische Fragestellungen würden weiterhin durch das neue Bundeskrebsregistergesetz sehr erschwert, wenn die erforderliche Landesgesetzgebung die Namensschiffrierung für die organisatorisch niedrigere Ebene der flächendeckend und versorgungsbegleitend arbeitenden Tumorregister übernehmen sollte.

Bevor die Wirkung eines bevölkerungsbezogenen Screenings erläutert wird, sind Inzidenz- und Mortalitätsraten auf den Altersaufbau der Bevölkerung Deutschlands umzurechnen. In den alten Bundesländern dürften jährlich zur Zeit 50 bis 60 Neuerkrankungen je 100 000 Männer, etwa 17 500 PK jährlich, diagnostiziert werden, in Deutschland etwa 21 000. 50 Prozent der Patienten sind älter als 73 Jahre, 10 Prozent jünger als 60. Das mittlere Sterbealter liegt bei 78 Jahren. Die mittlere Lebenserwartung eines 73jährigen in der Bevölkerung beträgt heute 9,2 Jahre.

Für das PK-Screening in Deutschland sind folgende Kenngrößen zu beachten (Abbildung 5): 10,4 Millionen Männer leben im Altersintervall von 50 bis 74 Jahren. Mit etwa 13 200 Neuerkrankungen ist

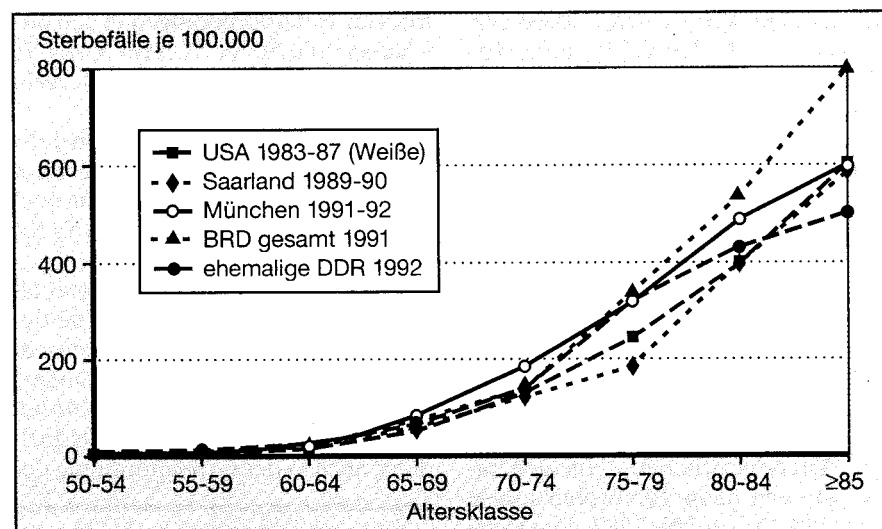


Abbildung 2: Altersspezifische Mortalitätsraten zu den Bevölkerungen der Abbildung 1

jährlich in diesem Altersintervall zu rechnen. Ein Screening zwischen 45 und 49 Jahren ist bei vier Neuerkrankungen je 100 000 Untersuchte eigentlich nicht vertretbar. Ebenso sollte das Screening höchstens bis zu einem Alter von 75 Jahren angeboten werden. Die Lebenserwartung eines 75jährigen beträgt etwa acht Jahre. Die zunehmend geringere Operabilität eines Patienten, eine prognostisch günstigere Erkrankung (length-time-bias) und eine Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes (lead-time-bias) von vielleicht fünf Jahren bei der letzten Untersuchung mit 75 rechtfertigen eine solche Einschränkung für asymptomatische Patienten.

Diesen jährlichen 13 200 Neuerkrankungen stehen 5 882 Sterbefälle (im Alter von 55 bis 79 Jahren, insgesamt 11 275) gegenüber, von denen 64 Prozent nach dem 70. Lebensjahr auftreten. Eine nennenswerte Senkung der Mortalität muß das Ziel des Screenings sein, was bei 20 Prozent die Vermeidung von etwa 1 200 Sterbefällen bedeuten würde. Eine Senkung in einer solchen Größenordnung ist bisher nur bei Mammakarzinom und nur in Studien nachgewiesen worden. Ein Effekt genau in dieser Größenordnung wird in einer Studie mit 37 000 Männern und einer Laufzeit von 15 Jahren vom National Cancer Institute empirisch überprüft (PLCO-Trial) (55).

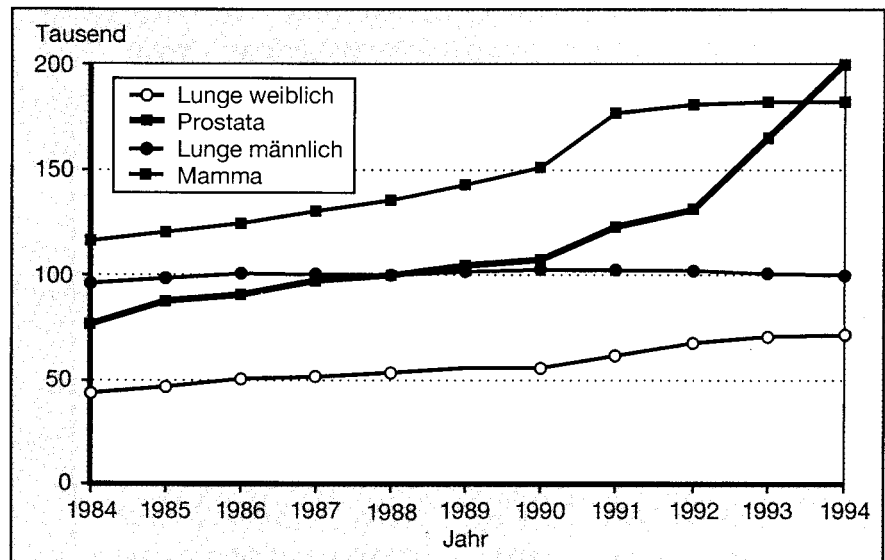


Abbildung 3: Entwicklung jährlicher Neuerkrankungszahlen (absolut) in den USA von 1984 bis 1994. Diesen Inzidenzschätzungen liegen die Erhebungen des SEER-Programms (Surveillance, Epidemiology and End Result) des National Cancer Institutes zugrunde (jährliche Veröffentlichung im Journal: CA – A cancer journal for clinicians [6]).

### Die Problematik des Screenings beim Prostatakarzinom

Wie wirkt ein Screening-Test? Jedes diagnostische Verfahren ist durch zwei Eigenschaften gekennzeichnet. Die Sensitivität eines Tests beschreibt die Eigenschaft, Kranke als krank zu erkennen, die Spezifität dagegen Gesunde auch als gesund zu erkennen. Für die digitale Palpation (DRE) werden für die Sensitivität 50 Prozent und für die Spezifität 94 Prozent angege-

ben (31, 60, 17), was entscheidend von der Erfahrung abhängt. Die Wirkung eines Tests ist von der Prävalenz, der Zahl der entdeckbaren Erkrankungen und damit beim PK stark vom Alter abhängig (Abbildung 6). Das wird durch den prädiktiven Wert eines positiven Tests, dem Verhältnis von richtig positiven Befunden zur Gesamtzahl der positiven Befunde (PPW) zum Ausdruck gebracht. In der Altersklasse von 70 bis 74 Jahren beträgt, dieser PPW 3,2 Prozent, das heißt 100 000 Untersuchungen führen zu 6 190 positiven Befunden, aus denen die 200 richtig positiven durch weitere Diagnostik herauszufinden sind, denn nur 200 von den 400 werden durch DRE (Sensitivität 50 Prozent) entdeckt. Die Problematik im Alter von 50 bis 54 zeigt Abbildung 6 mit einer positiven Biopsie auf 600.

Es ist naheliegend, PSA (4 ng/ml) als zusätzlichen Test anzuwenden. Mit 97 Prozent hat er eine wesentlich bessere Spezifität, mit 70 Prozent eine um 20 Prozent bessere Sensitivität, erkennt aber damit etwa 30 Prozent der Erkrankungen auch nicht. Für die Kombination beider Untersuchungen gibt es zwei Alternativen: Beide Tests, DRE und PSA, müssen positiv sein (Sensitivität 34 Prozent, das heißt, nur ein Drittel der PK-Kranken würden erkannt, Spezifität 99,5 Prozent) oder mindestens ein Test, DRE oder PSA,

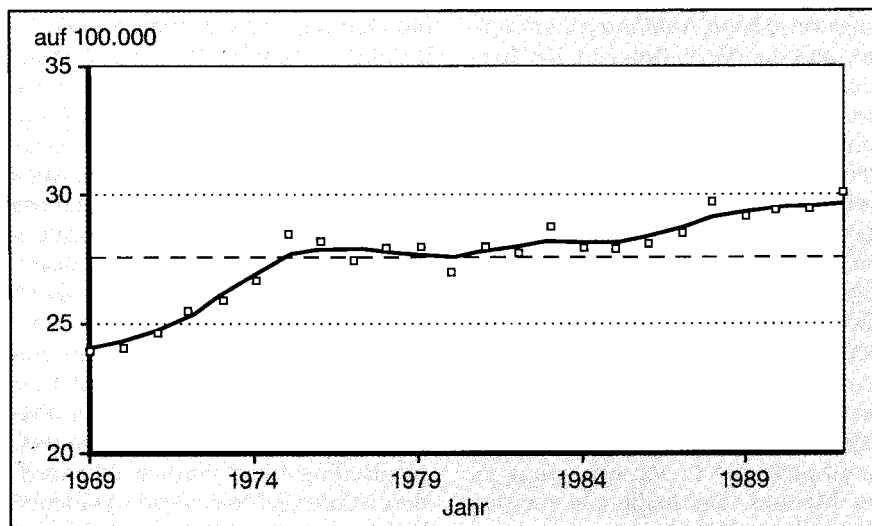


Abbildung 4: Altersstandardisierte Mortalitätsziffern der alten Bundesländer seit 1969. Der Vergleich zur Mittelwertlinie läßt Zunahmen um die Einführung der Früherkennung und nach der Verfügbarkeit von PSA erkennen (57).

### Bevölkerungszahlen, jährliche Neuerkrankungen und Pk-bedingte Sterbefälle

Altersklasse	Männer in Deutschland (Mio.)	Neuerkrankungen jährlich München je 100.000 1990 - 92	Neuerkrankungen erwartet	In Deutschland 5 Jahre früher entdeckt	Sterbefälle 1992
45 - 49	(2.375)	(4)	(95)	(403)	(30)
50 - 54	3.077	17	523	1.600	(132)
55 - 59	2.592	52	1.348	3.085	322
60 - 64	2.083	119	2.479	5.687	670
65 - 69	1.541	273	4.206	6.593	1.099
70 - 74	1.092	428	4.673	5.014	1.505
75 - 79	(0.674)	(459)	(3.094)	(2.804)	2.286
Summe (50 - 74 Jahre)	10,4	127	13.229	21.979	5.882

Abbildung 5: Kenngrößen zur Beurteilung eines Prostata-Screening in Deutschland. 10,4 Millionen Männer leben im Altersintervall von 50 bis 74 Jahren. Nach den vom TR Saarland und München ermittelten vergleichbaren Inzidenzraten sind etwa 13 200 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland zu erwarten (bei vergleichbaren Inzidenzen in den neuen Ländern). Eine um fünf Jahre frühere Entdeckbarkeit würde zu etwa 22 000 Neuerkrankungen führen. Im Altersintervall von 55 bis 79 Jahren wurden 5 882 von insgesamt 11 275 PK-bedingte Sterbefälle in 1992 registriert. Bei 64 Prozent liegt das Sterbealter über 70, bei 39 Prozent über 75 Jahren. Eine erfolgreiche 20-Prozent-Senkung der Mortalität durch Screening der 10,4 Millionen Männer würde etwa 1 200 vorzeitige Sterbefälle vermeiden. Werte in ( ) wurden für die Summierung nicht berücksichtigt (57).

ist positiv (Sensitivität 84 Prozent, Spezifität 92 Prozent) (31, 49). Würde die gesamte Screeningpopulation von 10,4 Millionen das Früherkennungsangebot wahrnehmen, würden etwa 18 500 von den 22 000 Erkrankungen entdeckt, die unter der Voraussetzung zu erwarten sind, daß nur die heute klinisch relevant werdenden PK-Erkrankungen fünf Jahre früher entdeckt würden. Allein durch eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes um fünf Jahre ergibt sich eine Inzidenzsteigerung, weil zum Beispiel 22 Prozent der 70jährigen nicht das 75. Lebensjahr erreichen. Gleichzeitig wären wegen der Spezifität von 92 Prozent jährlich etwa 830 000 falsch positive Befunde zu erwarten (Abbildung 7: Annahme 1). Wiederholte PSA-Bestimmungen, transrektaler Ultraschall und Biopsien wären die logische Folge dieser falsch positiven Befunde. Das sind versteckte Scree-

ning-Folgekosten. Zu beachten ist, daß falsch positive Befunde in Bezug auf das PK definiert sind. Andeutungsweise ist in *Abbildung 1* erkennbar, daß das Verhältnis der PK-Inzidenz USA/ Deutschland unter 60 Jahren geringer ist als im Seniorenalter von 75 bis 85. Dies ist zum Teil damit zu begründen, daß eine Prostatitis, eine BPH und andere Erkrankungsformen ebenfalls zu erhöhten PSA-Werten führen. Die BPH nimmt bekanntlich mit dem Alter stark zu (20). Dies führt zu einer erhöhten Inzidenz, weil gleichzeitig mit dem Alter der Anteil der latenten PK zunimmt (40 Prozent bei 80jährigen [9]). Diese PK bleiben klinisch stumm und beeinträchtigen damit nicht die Lebenserwartung eines Mannes, das heißt, die meisten Männer im fortgeschrittenen Alter sterben mit, nicht am PK.

Ein Teil dieser latenten PK kann aber durch Biopsien zusammen mit

den klinisch relevanten PK entdeckt werden (53), wenn beispielsweise eine BPH-bedingte PSA-Erhöhung bioptisch abgeklärt wird. Dieses Eisbergphänomen (*Abbildung 8*) des PK-Screenings führt zu fünf Patientengruppen, die mit der Diagnose Krebs konfrontiert und versorgt werden müssen:

- ▶ latente PK, die den Träger auch ohne Behandlung nie beeinträchtigen werden

- ▶ früh entdeckte PK, die – falls der Patient lang genug lebt – klinisch relevant werden

- ▶ früh entdeckte und sofort optimal zu behandelnde PK

- ▶ früh entdeckte wegen Kontraindikationen nicht optimal zu behandelnde PK

- ▶ fortgeschrittene Erkrankungsformen.

Da bisher keine Prognosefaktoren für die Auswahl der klinisch relevanten PK bekannt sind, ergibt sich ein Dilemma, das entweder zur Über- oder Unterversorgung führt. Trotz der epidemischen Zahlen in den USA wird nur von 10 Prozent klinisch nicht relevanten PK-Entdeckungen ausgegangen (44).

### Inzidenzsteigerung durch Screening

Die Aufdeckung latenter PK wird also zu wesentlich höheren Neuerkrankungszahlen führen als zu den für Deutschland zwischen 50 und 75 bei fünf Jahre Vorverlegung zu erwartenden 18 500 (*Abbildung 7*). Welche Inzidenzen würden durch ein systematisches bevölkerungsbezogenes Screening erreicht? In vier Studien von Catalona (10), Brawer (8), Labrie (32) und Mettlin (41, 42) wurden mit Probanden von 50 bis 69 Jahren mit PSA (> 4 ng/ml) und DRE 2,2 bis 4,1 Prozent PK entdeckt. Beim Start eines solchen Programms in Deutschland würden bei nur 2 Prozent Entdeckungsrate etwa 16mal mehr PK-Kranke entdeckt als unter Status-quo-Bedingungen jährlich diagnostiziert werden (*Abbildung 7*, Annahme 2). Etwa 208 000 Männer würden mit der Diagnose PK konfrontiert. Wenn etwa 50 Prozent radikal behandelt würden und wegen der dann ubiquitär

notwendig werdenden Versorgung eine operationsbedingte Letalität von einem Prozent angenommen wird (31), ist beim Start eines solchen Screening-Programms mit etwa 1000 zusätzlichen, allein operationsbedingten Sterbefällen von Patienten zu rechnen, die fast alle nicht am PK gestorben wären.

Welche Ergebnisse sind bei Rescreening zu erwarten? Mettlin (42) erreichte beim dritten Screening im Jahresabstand eine Entdeckungsrate von einem Prozent (Abbildung 7, Annahme 3), das etwa Achtfache zum Status quo in Deutschland. Der PPW sinkt gegenüber dem Erstscreening von 18,3 Prozent auf 9,9 Prozent, das heißt, – für die Praxis relevant – nicht jede fünfte, sondern jede zehnte Biopsie ist positiv.

Diese heute bekannten Fakten begründen die ethische Problematik (1, 54). Wenn die Neuerkrankungszahlen verachtfacht werden, ist auch für Behandlungskomplikationen (31, 32) wie Impotenz (25 Prozent), Inkontinenz (6 Prozent), Urethrastriktor (18 Prozent) (für führende Zentren in den USA wurden von Fowler [19] bei Medicare-Patienten wesentlich höhere Komplikationsraten ermittelt) eine Steigerung zu erwarten. Das Dilemma besteht darin, daß Leiden und frühzeitiger Tod weniger durch vermehrte Behandlungskomplikationen und erhöhten Betreuungsaufwand vieler erreicht werden kann.

### Wie wirkt sich Screening auf Stadienverteilung und Mortalität aus?

Bevölkerungsbezogen kann für Deutschland eine Stadienverteilung angenommen werden, bei der jeweils ein Drittel der Patienten sich in einem prognostisch günstigen, einem mittleren und in einem ungünstigen Stadium mit positiven Lymphknoten beziehungsweise Metastasen (17 Prozent) befinden (Abbildung 9). Dafür ergibt sich eine durchschnittliche Überlebensrate von etwa 62 Prozent. Mit einem DRE- oder PSA-Test wird eine Verdoppelung der T1-2N0M0-Stadien und eine Reduktion der fortgeschrittenen Stadien auf 10 Prozent angenommen (46). Insgesamt würde

von 100.000 Männern im Alter von 50 bis 54 Jahren erkranken jährlich ca. 20				
Screeningtest DRE ist	ein Prostatakarzinom		Summe	
	wird diagnostiziert	nicht nachweisbar		
	positiv	10	5.990	6.000
negativ	10	93.990	94.000	
	20	99.980	100.000	

Positiver prädiktiver Wert 0,17 % (jede 600. Biopsie ist positiv).

von 100.000 Männern im Alter von 70 bis 74 Jahren erkranken jährlich ca. 400				
Screeningtest DRE ist	ein Prostatakarzinom		Summe	
	wird diagnostiziert	nicht nachweisbar		
	positiv	200	5.990	6.190
negativ	200	93.610	93.810	
	400	99.600	100.000	

Positiver prädiktiver Wert 3,2 % (jede 31. Biopsie ist positiv).

Abbildung 6: Die Wirkung des Screening-Tests DRE mit einer Sensitivität von 50 Prozent und einer Spezifität von 94 Prozent (31). Mit den beiden Altersgruppen wird die Abhängigkeit der Effektivität von der Prävalenz verdeutlicht. Bei etwa 20 Neuerkrankungen von 50 bis 55 Jahren sind 10 richtig positive Befunde durch weitere Diagnostik aus insgesamt 6 000 positiven Testergebnissen herauszufiltern, was durch den prädiktiven Wert von 0,15 Prozent beschrieben wird.

sich bei dieser optimistischen Annahme eine Verbesserung des Survivals auf 80 Prozent ergeben, eine Senkung der Mortalität über 50 Prozent. Da für fortgeschrittene Stadien eine mediane Überlebenszeit unter drei Jahren anzunehmen ist und diese Stadien vielleicht zwei Jahre früher erkannt werden, müßte spätestens fünf Jahre nach Screening-Beginn eine 25-Prozent-Reduktion der Mortalität erreicht sein. Zu beachten ist, daß die relative Überlebensrate rechnerisch weit über 90 Prozent ansteigt, wenn eine Entdeckungsrate um 1 Prozent (Abbildung 7, Annahme 3) erreicht wird, auch wenn sich die Mortalitätsraten nicht verändern.

Es gibt zu denken, wenn trotz der epidemischen Zunahme in den USA im Dezember 1993 ein Meeting zum Screening und zur Behandlung der etwa 30 bis 40 Prozent fortgeschrittenen Stadien abgehalten wurde (44), das heißt, eine nennenswerte Reduktion prognostisch ungünstiger Stadien bisher offensichtlich noch nicht erreicht wurde. Zur Effektivität (und zur Ethik) des Screenings ist weiter abzuklären, wieviel Prozent der Männer nicht am Screening teilnehmen, gleichzeitig bezüglich Frühsymptomatik indolent sind und vielleicht mit

überproportionalem Anteil zu den vermeidbaren Sterbefällen beitragen. Dann würde die eigentliche Risikozielgruppe mit früh entdeckbaren PK durch das Screening nicht erreicht.

Bezüglich der geringen Auswirkung auf die Mortalität ist zu beachten, daß in den USA mindestens mit 10 Prozent klinisch nicht relevanten Erkrankungen gerechnet wird. Werden die relevanten Erkrankungen etwa fünf Jahre früher im mittleren Alter von 67 Jahren entdeckt, so würden in dieser durch das Screening vorverlegten Zeit etwa 17 Prozent an konkurrierenden Risiken sterben. Weitere 15 Prozent sterben in der asymptomatischen Phase ihrer Erkrankung (etwa drei Jahre), und selbst in der palliativen Phase (2,5 Jahre) sind dann im Mittel ab 75 Jahre 15 Prozent zusätzliche Sterbefälle anzusetzen – das mittlere Sterbealter am PK liegt bei etwa 78 Jahren (57).

Das ergibt weitere 47 Prozent entdeckte Erkrankungen, die ohne Screening für die Betroffenen zu keiner Einschränkung ihrer Lebensqualität geführt hätten.

Damit würden schon 57 Prozent der Diskrepanz zwischen den heute 17 000 bis 21 000 in Deutschland entdeckten und den 104 000 mit einem

### Wirkung des Screening unter 3 Modellannahmen

#### Annahme 1:

Es werden nur die heute zu erwartenden PK-Neuerkrankungen 5 Jahre früher diagnostiziert: 18.500 oder 0,18 % PK.

		ein Prostatakarzinom	
		wird diagnostiziert	nicht nachweisbar
DRE oder PSA > 4 ng/ml	positiv	18.500	830.000
	negativ	3.500	9,57 Mio.
		22.000	10,40 Mio.

Positiver prädiktiver Wert 2,2 % (jede 46. Biopsie ist positiv).

#### Annahme 2:

Es werden beim Erst-Screening 2 % PK-Neuerkrankungen entdeckt.

		ein Prostatakarzinom	
		wird diagnostiziert	nicht nachweisbar
DRE oder PSA > 4 ng/ml	positiv	208.000	930.000
	negativ	42.000	10,10 Mio.
		250.600	10,15 Mio.

Positiver prädiktiver Wert 18,3 % (jede 5. Biopsie ist positiv).

#### Annahme 3:

Es werden beim Re-Screening 1 % PK-Neuerkrankungen entdeckt.

		ein Prostatakarzinom	
		wird diagnostiziert	nicht nachweisbar
DRE oder PSA > 4 ng/ml	positiv	104.000	950.000
	negativ	20.000	10,17 Mio.
		124.000	10,28 Mio.

Positiver prädiktiver Wert 9,9 % (jede 10. Biopsie ist positiv).

Abbildung 7: Die Wirkung des Screenings mit DRE oder PSA (> 4 ng/l) als positives Testergebnis auf die Screeningpopulation von 10,4 Millionen Männern im Alter von 50 bis 75 Jahre (Sensitivität 84 Prozent, Spezifität 92 Prozent). Drei Annahmen werden gegenübergestellt.

systematischen Rescreening entdeckbaren PK erklärt (Abbildung 7). Zugleich ist aber mit der Dauer des asymptomatischen PK-Verlaufs der Aspekt angedeutet, der wahrscheinlich sehr unterschätzt wird und den Faktor 2 zwischen Erst- und Re-Screening teilweise erklären könnte (Abbildung 7). Watchful waiting dürfte zum Verständnis der Biologie und des Verlaufs von PK wertvolle Beiträge liefern.

### Therapeutische Strategien

Die dritte Anforderung an ein Screening-Verfahren – neben einem entdeckbaren asymptomatischen Stadium und einem geeigneten Test – betrifft die geeignete und anzuwendende Therapie, die früh entdeckten Pati-

enten eine größere Überlebenschance sichern soll. Dies ist durch Daten zu belegen. Für primär metastasierte Patienten liegt die relative 5-(10)-Jahres-Überlebensrate (JÜLR) bei 28 Prozent (10 Prozent), für alle nicht metastasierten Patienten bei 90 Prozent (70 Prozent). Für T1N0M0 werden 110 Prozent (das heißt besser als die Normalbevölkerung) relative 5-JÜLR erreicht. Etwa 17 Prozent aller Patienten sind primär metastasiert (USA, Weiße 1974 bis 1986: 19 Prozent [50]).

Die Chance, durch Screening ein prognostisch günstiges Stadium zu entdecken, wird nun durch Ergebnisse von Studien in Frage gestellt, bei denen die Behandlung so lang als möglich hinausgeschoben wird (watchful waiting). In diesen Studien werden zur Normalbevölkerung iden-

tische Überlebensraten erreicht. Wenn kein therapeutisches Handeln einer Frühentdeckung folgt, wäre damit ein Screening asymptomatischer Patienten nicht mehr zu rechtfertigen. Die gegebenenfalls lebenslange Überwachung von weit über eine Million Männern zwecks frühzeitiger Progressionsfeststellung wäre psychisch und ökonomisch keine Alternative.

Diese Schlußfolgerung erscheint unzulässig und zu einfach. Die sechs Studien, die von Chodak (13) zusammengefaßt wurden, sind Beobachtungsstudien und basieren auf einem hochselektierten Patientengut. Außerdem werden unfaire Vergleiche herangezogen.

Der Sachverhalt und die Problematik sollen anhand der bevölkerungsbezogenen Daten des TRM skizziert werden. Zwei Prognosefaktoren, das Grading und das TNM-Stadium, sind beim Prostatakarzinom von Bedeutung (Abbildung 10). Für G1-Patienten werden, unabhängig von der Behandlungsmodalität, insgesamt bessere Überlebensraten beobachtet als für die Normalbevölkerung. Für G2-Patienten (primär M0) deutet sich nach fünf Jahren ein höheres Risiko an. G3-Patienten haben mit einer beobachteten 5-JÜLR von 55 Prozent eine sehr ungünstige Prognose. Im Unterschied zu Chodak (G1: 60 Prozent, G2: 32 Prozent, G3: 8 Prozent) ist das Grading bevölkerungsbezogen im TRM mit 20 Prozent/60 Prozent/20 Prozent entscheidend ungünstiger verteilt.

Das Grading splittet auch die Ergebnisse in Behandlungsuntergruppen auf.

Primär M0-Patienten, die ausschließlich orchiectomiert wurden, zeigen eine relative 5-JÜLR von 83 Prozent/78 Prozent/46 Prozent für die drei Grading-Untergruppen bei einem Altersmittelwert von 74 Jahren. Prostatektomierte pT2N0M0-Patienten haben unabhängig vom Grading eine bessere Überlebenschance als die Normalbevölkerung, was die Heilungschancen dieser Behandlung belegt (Altersmittelwert 65 Jahre). Bei pT3N0M0-Patienten gibt es wieder auffällige Unterschiede zwischen G2 und G3 (69 Prozent/59 Prozent). Die Daten belegen, daß in allen drei

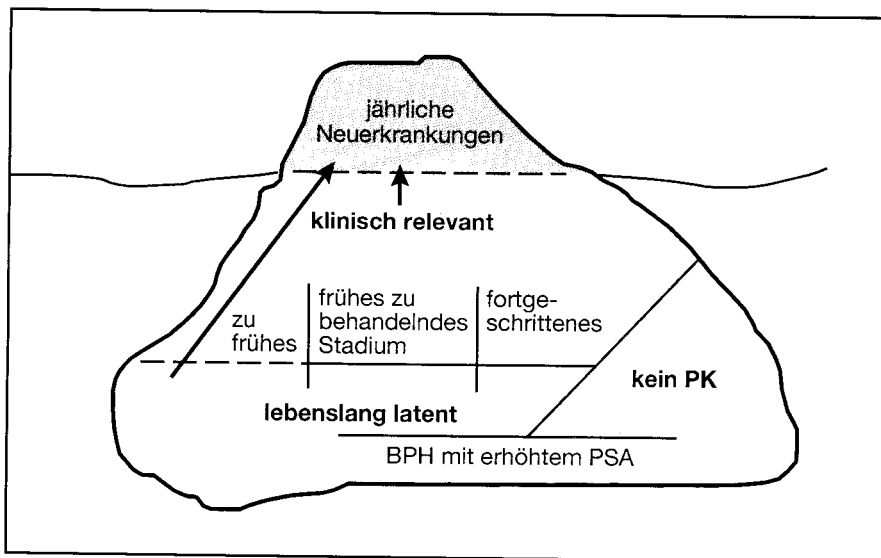


Abbildung 8: Das Eisberg-Problem des Prostata-Screenings. Aufgrund des großen Anteils latenter Prostatakarzinome im fortgeschrittenen Alter, die die Lebenserwartung der Männer nicht beeinträchtigen, werden durch die moderne Diagnostik – zum Teil über positive PSA bei BPH – Prostatakarzinome entdeckt (53). Da es keine Unterscheidungsmöglichkeit für klinisch relevant werdende und latent bleibende Prostatakarzinome gibt, ist eine Über- oder Unterversorgung nicht vermeidbar. Die ethische Problematik liegt folglich darin, daß ein Teil der Patienten mit erheblichen Behandlungskomplikationen rechnen muß, die ohne Screening nicht einmal erkrankt wären.

Grading-Untergruppen lebensbedrohende Metastasierungen auftreten können (Chodak 19 Prozent/42 Prozent/74 Prozent [13]) und eine radikale Behandlung bei einer lokal begrenzten Erkrankung deshalb eine lebensrettende Maßnahme ist (16, 36).

### Die systematischen Fehler von Beobachtungsstudien

Trotzdem ergeben sich für die tumorbedingten Überlebensraten bei 61-2-Karzinomen zur Normalbevölkerung vergleichbare Ergebnisse. Da bisher keine randomisierte Studie zwischen watchful waiting und Prostatektomie vorgelegt wurde (eine schwedisch-finnische Studie SPC64 ist in der Rekrutierphase [29]), ist eine sorgfältige Interpretation möglicher Fehlerquellen unerlässlich. Drei systematische Fehler, die alle zu einer Überschätzung der Watchful-waiting-Ergebnisse führen, stellen die Aussagekraft dieser Beobachtungsstudien in Frage. Der length time bias bewirkt, daß die in einer Screening-Maßnahme früher entdeckten Erkrankungen günstigere Prognosefaktoren aufweisen. Im TRM sind unter den in einer TUR nachgewiesenen PK 2,6mal so viele

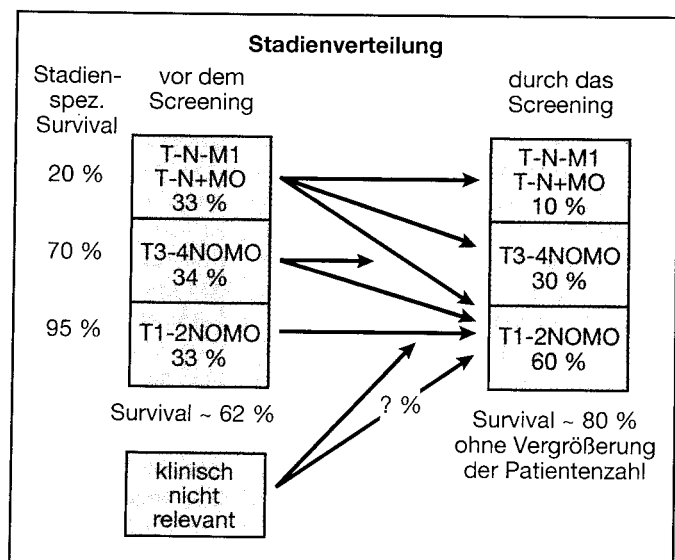
G1-Karzinome (50 Prozent). Weil im fortgeschrittenen Alter mehr G1-2-Prostatakarzinome entdeckt werden, ist der prozentuale Anteil der G3 kleiner als bei jüngeren Patienten.

Der lead time bias, die Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes durch Screening, führt ebenfalls zu längeren Überlebenszeiten, auch wenn kein Patient zusätzlich geheilt würde. Bei T1-2N0M0-Patienten ist die mediane tumorfreie Zeit für alle Behandlungs-

modalitäten mehr als ein Jahr länger als bei T3-4N0M0-Patienten.

Der dritte systematische Fehler resultiert aus fehlenden Kontrollgruppen und dem ersatzweisen Vergleich zur Normalbevölkerung. Es ist zu fragen, inwieweit PK-Patienten repräsentativ für die Normalbevölkerung sind. Wenn in verschiedenen Untergruppen die relativen Überlebensraten entscheidend günstiger sind als in der Normalbevölkerung, so ist dies ein Hinweis, daß PK-Patienten ohne die Erkrankung eine überdurchschnittliche Lebenserwartung hätten. Analysen der TRM-Daten nach Stadtbezirken stützen diese Annahme. Jeder Arzt kann aus der eigenen Erfahrung bestätigen, daß in sozial höheren Schichten das Gesundheitsbewußtsein ausgeprägter ist, häufiger der ärztliche Rat gesucht oder eine PSA-Untersuchung verlangt wird. Diese bessere Screening-Compliance führt folgerichtig zu einer überdurchschnittlichen Repräsentation dieser Schicht unter den Patienten. Wie für die USA oder England nachgewiesen, haben höhere soziale Schichten eine über dem Durchschnitt liegende Lebenserwartung (37). Wenn nach Chodak bei G2-Patienten 42 Prozent progredient sind und zur durchschnittlichen Lebenserwartung kein Unterschied besteht, spricht dies für die Hypothese der Selektion von Patienten mit höherer Lebenserwartung. Wird für watchful waiting die Vergleichbarkeit zur Normalbevölkerung belegt,

Abbildung 9: Hypothetische Stadienverschiebung durch ein systematisches Screening. Wenn keine zusätzlichen Patienten diagnostiziert werden, steigt der Anteil der Patienten im prognostisch günstigen Stadium und sinkt im prognostisch ungünstigen. Dies muß sich in einem Rückgang der Mortalität auswirken, die beim PK in spätestens fünf Jahren mehr als 25 Prozent betragen müßte. In Deutschland und den USA nimmt dagegen die Mortalität leicht zu.



so liegt dieser Durchschnittswert unter der Lebenserwartung dieser hochselektierten Kohorte von PK-Patienten. Der Verlust ist dann durch das PK bedingt. Durch diesen unfairen Vergleich dürfte Chodak den Effekt der Prostatektomie sehr unterschätzen beziehungsweise watchful waiting überbewerten.

## Resümee

Weder eine Aktivierung noch eine Rücknahme des Früherkennungsangebotes ist zur Zeit wegen der vielen wissenschaftlich offenen Fragen indiziert. Bis heute gibt es für das Screening keinen zufriedenstellenden Test oder Testkombination, um die PK in einem frühen, behandelbaren Stadium zu entdecken, die ohne Behandlung zu einem PK-bedingten Tod führen würden. Mit den modernen diagnostischen Möglichkeiten werden zunehmend mehr Patienten entdeckt, behandelt und müssen zum Teil erhebliche Komplikationen in Kauf nehmen, damit vielleicht einige wenige PK-bedingte Sterbefälle verhindert werden. Dies begründet zum einen die aktuelle Forderung, daß Männer, die sich einer Screening-Untersuchung unterziehen, angemessen entsprechend der Deklaration von Helsinki über Experimente am Menschen aufgeklärt werden sollten (1, 54). Daß erst jetzt in den USA in einer Studie mit einer Laufzeit von über zehn Jahren der Nutzen des PK-Screenings geprüft wird (45), unterstreicht den unkontrollierten experimentellen Charakter des Status quo der Früherkennung in Deutschland. Ethisch ist es in dieser Situation ein Unterschied, ob die Screeninginitiative vom Patienten oder vom Arzt ausgeht (38).

Wenn aufgrund der modernen Diagnostik die Patientenzahlen mit G1-2-Tumoren wie in den USA durch intensive Werbung für Screening vervielfacht werden, so ist des weiteren zu bedenken, daß wegen der Operationsletalität und der erheblichen Komplikationen die heute indizierte Prostatektomie für klinisch manifeste PK sehr wahrscheinlich eingeschränkt werden müßte. Eine solche Konsequenz läßt sich mit den Methoden der Entscheidungstheorie über

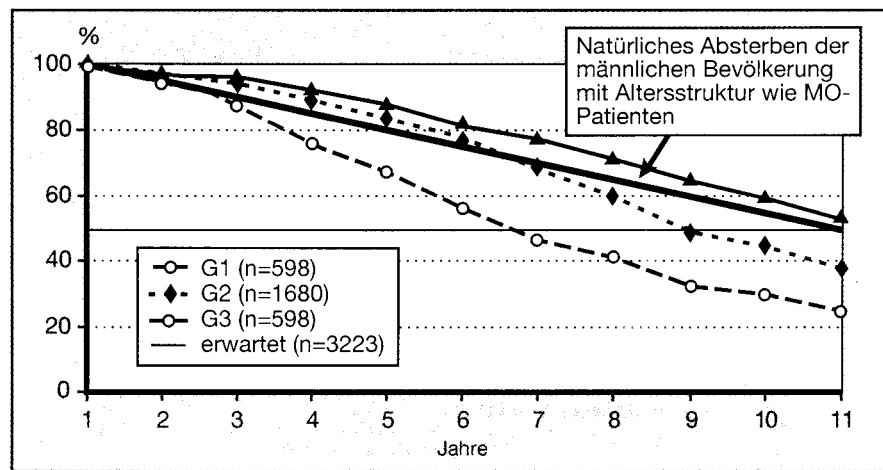


Abbildung 10: Die Überlebenswahrscheinlichkeit für alle primär metastasenfreen, nach dem Grading gruppierten Prostatakarzinompatienten zeigt, daß nur die etwa 20 Prozent G3-Patienten signifikant von der Lebenserwartung der Normalbevölkerung abweichen. Allerdings sind alle Patienten nach den heute üblichen, den Befundkonstellationen angepaßten Therapiestandards behandelt worden. Vergleichbare Ergebnisse für die Watchful-waiting-Strategie hat Chodak vorgelegt (11).

Nutzenfunktionen objektivieren (5, 18, 43, 45, 56, 30). Die notwendige Entscheidung würde dann politisch getroffen. Dies würde aber gegenüber dem Status quo zu einer Verschlechterung der Versorgung für klinisch relevante G2-Patienten führen.

Eine zu den USA vergleichbare Inzidenzsteigerung zeichnet sich auch für Deutschland ab. Deshalb befindet sich das PK-Screening in einer Sackgasse. Seit mehr als 20 Jahren wird Screening in Deutschland empfohlen, ohne daß die Wirksamkeit belegt wurde. Diese unkritische Haltung ist zu überwinden. Es ist überfällig, daß bevölkerungsbezogene Versorgungsdaten erarbeitet und für rationale Entscheidungen vorgelegt werden (2, 15, 19, 22, 26, 28, 51, 52, 62, 63, 64, 29, 33, 49):

- ▷ Nehmen die Neuerkrankungszahlen wirklich zu?
- ▷ Geht dabei der Anteil der fortgeschrittenen Stadien zurück?
- ▷ Wie groß sind die Komplikationsraten nach radikaler Operation, bevölkerungsbezogen und nicht im Patientengut führender Kliniken?
- ▷ Sind die Biopsietechniken und die Reliabilität des Grading-Befundes zu verbessern?
- ▷ Bringen PSA-Dichtemessungen, bezogen auf die Prostatagröße, eine Verbesserung?
- ▷ Erhöhen altersspezifische Normwerte die Treffsicherheit?

▷ Wie ist watchful waiting für G1-PK zu operationalisieren?

▷ Reichen die bekannten Prognosefaktoren für eine risikoadaptierte Früherkennung?

Das PK-Screening ist ein Beispiel, daß klinische Forschung die entscheidende Rolle für versorgungsrelevante Entscheidungen solcher Tragweite spielen muß. Nur so läßt sich ein Weg aus der Sackgasse finden. 1994 werden in den USA etwa 40 Millionen Dollar für PK-Forschung, 250 Millionen US-Dollar für die Brustkrebsforschung ausgegeben (23). In Deutschland werden zwar Milliarden für die Versorgung ausgegeben, aber die Finanzierung versorgungsrelevanter klinischer Experimente und experimenteller Therapien wird zunehmend schwieriger.

Eine rationale Gesundheitsversorgung ist nur durch eine finanziell gesicherte klinische Forschung zu erreichen. Dieser rationalen Bewertung muß sich auch gesundheitspolitisch wünschenswertes Handeln unterordnen. Auf das PK bezogene Bonus- oder Maluskonzepte wären zur Zeit ethisch nicht vertretbare unkontrollierte Eingriffe in die Gesundheitsversorgung. Diese Eingriffe würden auch die Dynamik innovativen ärztlichen Handelns verkennen, woraus eine permanente kritische Überprüfung als wesentlicher Teil der Versorgung resultiert. ▷

Präventionsmaßnahmen wie die Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, eine Einschränkung des Tabak- und Alkoholkonsums oder eine Steigerung körperlicher Aktivitäten berechtigen zu der Hoffnung, daß jeder einzelne davon profitiert – weniger das Gesundheitssystem, wenn beispielsweise Lungenkrebs oder Herzinfarkt vermieden werden. Beim Prostatakarzinom-Screening sind jedoch aufgrund der Entwicklungen in den USA große Zweifel am Nutzen der Früherkennung für den einzelnen zur Zeit berechtigt. Eine systematische Intensivierung des Screenings in Deutschland ist deshalb beim heutigen Wissensstand nicht angezeigt. Im Gegenteil, eine individuelle Aufklärung über die Folgen des Screenings – wie vor jeder Operation – ist notwendig, wenn ein Patient eine Früherkennungsuntersuchung wünscht. Die anstehende empirische Überprüfung könnte dazu führen, das Prostatakarzinom-Screening aufgrund der heutigen sensitiven Diagnostik in das Arsenal der Utopien abzuschleppen – vorübergehend, bis zur Verfügbarkeit besserer, in Studien geprüfter Risiko- und Prognosefaktoren für ein effizienteres Screening.

**Mitglieder der Arbeitsgruppe „Urologie“ im TRM sind:**

- Prof. Dr. med. J. Altwein,  
Dr. med. W. Schneider,  
Krankenhaus der  
Barmherzigen Brüder
- Prof. Dr. med. P. Carl,  
Krankenhaus Deggendorf
- Prof. Dr. med. Ch. Chaussy,  
Dr. med. St. Thüroff,  
Städtisches Krankenhaus Harlaching
- Prof. Dr. med. R. Hartung,  
PD Dr. med. H. Leyh,  
Klinikum rechts der Isar TU
- Prof. Dr. med. D. Hölzel,  
Klinikum Großhadern, IBE, LMU
- Prof. Dr. med. A. Hofstetter,  
Prof. Dr. med. N. Schmeller,  
Klinikum Großhadern, LMU
- Dr. med. G. M. Praetorius,  
Dr. med. S. Helmus,  
Urologische Klinik Planegg
- Dr. med. K.-H. Rothenberger,  
Städtisches Krankenhaus Landshut
- Prof. Dr. med. A. Schilling,  
Dr. med. St. Gänsheimer,  
Städtisches Krankenhaus Bogenhausen

**Literatur**

1. Adami HO, Baron JA, Rothman KJ: Ethics of a prostate cancer screening trial. *Lancet* 1994; 343: 956-960
2. Altwein J, Wirth M: Prognostische Faktoren des Prostatakarzinoms. Übersicht und Wertung. *Akt Urol* 1993; 24: 173-180
3. Badger RG: Screening for prostate cancer (letter). *N Engl J Med* 1994; 330: 220-221
4. Bailar JC, Smith EJ: Progress against cancer? *N Engl J Med* 1986; 314: 1226-1232
5. Barry MJ, Mulley AG, Fowler FJ et al. Watchful waiting vs immediate transurethral resection for symptomatic prostatism. *JAMA* 1988; 259: 3010-3017
6. Boring CC, Squires TS, Tony T, Montgomery S: Cancer Statistic 1994. CA: Cancer J Clin 1994; 44: 7 (Statistik erscheint jährlich im ersten Heft)
7. Bowersox J: Experts debate PSA-Screening for prostate cancer. *JNCI* 1992; 84: 1856
8. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841-845
9. Breslow N, Chan CW, Dhom G et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680-688
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161
11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-954
12. Catalona WJ: Management of Cancer of the Prostate. *N Engl J Med* 1994; 331: 996-1004
13. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GD et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-248
14. Chodak GW: Screening for Prostate Cancer – the Debate continues. *JAMA* 1994; 272: 813-814
15. Cole P, Morrison AS: Basic issues in population screening for cancer. *JNCI* 1980; 64: 1263-1272
16. Corall DA, Bahnson RR: Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994; 151: 1326-1329
17. Faul P: Screening for Prostate Cancer. *German View. Curr Opin Urol* 1993; 3: 368-372
18. Fleming G, Wasson JH, Albertson PC et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 2650-2658
19. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. *Urology* 1993; 42: 622-629
20. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CD et al. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991; 337: 1526-1529
21. Garfinkel L: Cancer statistics and trends. In: Holleb AI et al. *Clinical Oncology*. Atlanta: The American Cancer Society, 1991
22. Garnick MB: Prostate cancer: Screening, diagnosis and management. *Ann Int Med* 1993; 118: 804-818
23. Garnick MB: Das Behandlungsdilemma bei Prostatakrebs. *Spektrum der Wissenschaft*, Juni 1994; 38-47
24. Gem. Krebsregister der neuen Länder beim Bundesgesundheitsamt: Krebsinzidenz in der DDR 1988/89. *Soz Ep Hefte* 1994; 11: 1993
25. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ et al. Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990; 17: 241-246
26. Herbers JE: Screening with prostate-specific antigen: Should we or shouldn't we? (letter) *JAMA* 1993; 269: 2212-2212
27. Hölzel D: Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Fortschr Med* 1991; 109: 521-525
28. Hofstetter AG: Vorsorgeuntersuchung beim Prostata-Ca. – in der derzeitigen Form sinnvoll? *Fortschr Med* 1993; 111: 417-419
29. Johansson JE: Watchful waiting for early stage prostate cancer. *Urology* 1994; 43: 138-142
30. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH et al. Screening for Prostate Cancer – a decision analytic view. *JAMA* 1994; 272: 773-780
31. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC et al. Prostate cancer screening: What we know and what we need to know. *Annals Intern Med* 1993; 119: 914-923
32. Labrie F, Dupont A, Suburu R et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 846-852
33. Littrup PJ: Prostate Cancer Screening. *Cancer* 1994; 74: 2016-2022
34. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J et al. An assessment of radical prostatectomy. *JAMA* 1993; 269: 2633-2636
35. Lu-Yao GL, Greenberg ER: Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. *Lancet* 1994; 343: 251-254
36. Mark DH: Mortality of patients after radical prostatectomy: analysis of recent medicare claims. *J Urol* 1994; 152: 896-898
37. Marmot MG, McDowall ME: Mortality decline and widening social inequalities. *Lancet* 1986; II: 274
38. McCormick J: Health promotion: the ethical dimension. *Lancet* 1994; 344: 390-391
39. Mehnert WH et al. Krebsinzidenz in der DDR 1986. *Akademie der Wissenschaften der DDR*, 1989
40. Mettlin C, Jones G, Avrette H et al. Defining and Updating the American Cancer Society Guidelines for the cancer-related Checkup: prostate and endometrial cancers. *CA-Cancer J Clin* 1993; 43: 42-46
41. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project (NP-CDP). *Cancer* 1991; 67: 2949-2958
42. Mettlin, C: Early detection of prostate cancer following repeated examinations by multiple modalities: results of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Projekt. *Clin Invest Med* 1993; 16: 440-447
43. Mold JW, Holtgrave DR, Bisonni RS et al. The evaluation and treatment of men with asymptomatic prostate nodules in primary care: A decision analysis. *J Fam Pract* 1992; 34: 561-568
44. Murphy GP: Report on the American Urologic Association/American Cancer Society Scientific Seminar on the Detection and Treatment of Early-Stage Prostate Cancer. *Ca Cancer J Clin* 1994; 44: 91-95
45. Optenberg SA, Thompson IM: Economics of screening for carcinoma of the prostate. *Urol Clinics of North America* 1990; 17: 719-737
46. Paulson DF: Impact of early detection in altering outcome after radical prostatectomy. *AUA-Meeting* 1994. *J Urol* 1994; 151: 587

47. Pedersen KV, Carlsson P, Vahrenhorst E et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990; 300: 1041–1044
48. Reynolds T: Prostate cancer rates climbed sharply in 1990. *JNCI* 1993; 85: 947–948
49. Richie JP, Kavoussi LR, Ho GT et al. Prostate Cancer Screening: role of DRE and PSA. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 117–120
50. Ries LA, Hankey JF, Edwards BK: Cancer Statistics Review 1973–1987. NIH-Publ 1990; 90–2789
51. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: Concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 69–79
52. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE: Prostate-specific antigen: Critical Issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 59–68
53. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA: Early detection of prostate cancer. *Human Pathol* 1992; 23: 211–222
54. Skrabanek P: The physician's responsibility to the patient. *Lancet* 1988; I: 1155–1157
55. Smigel K: Major cancer Screening Trial launched in 10 US Centers. *JNCI* 1993; 85: 1903
56. Smith TJ, Hillner BE, Desch CE: Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: Rational allocation of resources based on decision analysis. *JNCI* 1993; 85: 1460–1474
57. Stat Bundesamt: Todesursachen. Fachserie 12 Reihe 4. Stuttgart: Metzler Poeschel (erscheint jährlich)
58. Stat Landesamt: Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland. Saarbrücken: Stat Landesamt (erscheint jährlich)
59. Stat Landesamt: Mortalität der Stadt München. Statistisches Landesamt, persönliche Mitteilung (jährlich verfügbar)
60. Thompson IM, Fair WR: Screening for carcinoma of the prostate: efficacy of available screening tests. *World J Surg* 1989; 13: 65–70
61. Thompson IM: Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urol* 1994; 43: 41–46. Suppl
62. Walsh PC: Why make an early diagnosis of prostate cancer? *J Urol* 1992; 147: 853–854
63. Wasson J, Fleming C, Bruskewitz R et al. The treatment of localized prostate cancer: What are we doing, what do we know and what should we be doing? Seminars in *Urol* 1993; 11: 23–26
64. Whitmore WF: Management of clinically localized prostatic cancer. An unresolved problem. *JAMA* 1993; 269: 2576–2577

**Anschrift des Verfassers:**

Prof. Dr. rer. biol. hum.  
 Dieter Hölzel  
 Leiter des Tumorregisters München  
 Institut für Medizinische  
 Informationsverarbeitung  
 Biometrie und Epidemiologie  
 Marchioninstraße 15  
 81366 München