

Ein Schritt vorwärts beim Prostatakarzinom

Individuelles Risiko-adaptiertes PSA-Screening

Franz Recker^a, Marco Randazzo^{a,b}, Stephen F. Wyler^a, Andreas Huber^c, Alexander Cornelius^d, Burkhard Seifert^e, Maciej Kwiatkowski^a

^a Urologische Klinik und Prostatazentrum, Kantonsspital Aarau, Schweiz; ^b Urologische Klinik und Poliklinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz;

^c Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Schweiz; ^d Radiologische Klinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz; ^e Institut für medizinische Biostatistik, Universität Zürich

Das Prostatakarzinom unterscheidet sich von anderen Tumorentitäten insbesondere dadurch, dass es eine hohe bioptisch verifizierbare Prävalenz aufweist, was zu einem hohen Mass an Überdiagnosen führt, also zur Diagnose von Prostatakarzinomen, die selbst über Jahrzehnte klinisch nicht relevant geworden wären. Die Validität des PSA-Screenings wurde insbesondere durch den *Prostate Cancer Prevention Trial* angezweifelt. Andere Daten dokumentieren jedoch die Höhe des initialen PSA-Wertes als idealen Parameter für die Langzeitentwicklung eines klinisch relevanten Karzinoms und unterstreichen damit die Rolle des PSA als Risikostratifizierer. Schweizer Daten konnten diese Resultate erstmals auch prospektiv bestätigen.

Einführung

In der gesundheitspolitischen Diskussion zu Vorsorgemassnahmen gibt es eine Kontroverse in Bezug auf das PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Screening (verglichen z.B. mit dem eher nicht in Frage gestellten Mamma- oder Kolonkarzinom-Screening). Dies hat zu einer vertieften kritischeren Analyse der Datenlage geführt. Auf der einen Seite zeigt sich durch das PSA-Screening ein Überlebensbenefit, der mit längerer Nachbeobachtungszeit zunimmt [1]. Das quantitative Ausmass des Benefits der Mortalitätsreduktion wird in der Studiedurchführung jedoch durch Prä-Screening, First-Pass-Effekt, fehlende Compliance der Studienteilnehmer, Kontamination der Kontrollgruppe sowie einen «healthy screening bias» fälschlich reduziert sein. Trotzdem hatte die weltweit grösste und unangefochtene Prostatakrebs-Screening-Studie, die *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), aufgrund der hohen Teilnehmerzahl eine genügende statistische Aussagekraft, um die Frage der Mortalitätsreduktion nach 9 bzw. 11 und 13 Jahren zu bejahen (Evidenzlevel A) [1, 2]. Andererseits findet sich auch beim Prostatakarzinom das der Vorsorgemedizin innewohnende Problem der Überdiagnostik und -therapie, unter anderem abhängig vom Alter der Screeningpopulation sowie der Screeningfrequenz (30–52%). Unnötig erlittene Lebensqualitätseinbussen dieser Patienten redu-



zieren den Überlebensbenefit und beeinträchtigen damit die Schaden-Nutzen-Relation. Von Michel Barry wurde im JAMA 2014 gefordert: «These recommendations include [...] increasing the interval between screening tests» [3], und auch Jonas Hugosson (J Clin Oncol) bezog sich auf die wichtigsten Punkte zur Verbesserung des Screenings: «Avoid PSA tests in men with little to gain, do not treat those who do not need treatment» [4].



Franz Recker



Marco Randazzo

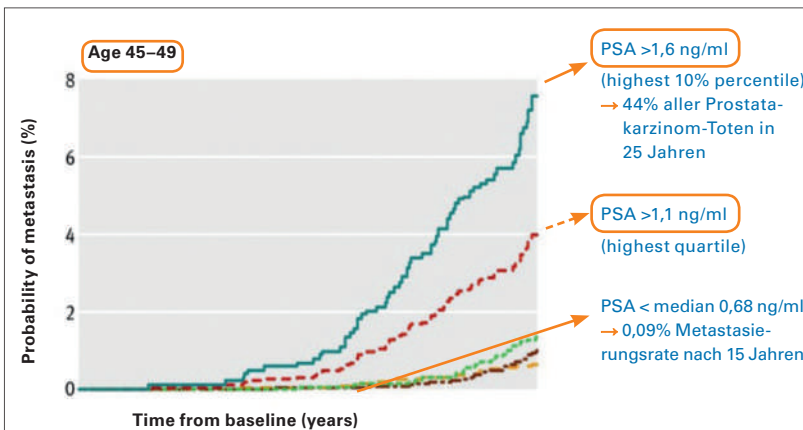


Abbildung 1: Langzeitvorhersage der Metastasierung/Tod pro PSA-Perzentile. (Reproduction from Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate-specific antigen at age 40–55 and long-term risk of metastasis: case-control study. Vickers AJ, et al. *BMJ*. 2013;346:f2023; with permission from BMJ Publishing Group Ltd.)

Letzterem wird durch die kontrollierte Beobachtung (Active Surveillance-Strategie) irrelevanter Tumore Rechnung getragen. Auf diese Option wird vertieft in der nächsten Ausgabe des *Swiss Medical Forum* eingegangen (Iselin et al.). Aufgrund der prospektiven multiparametrischen Langzeitdaten, insbesondere des Schweizer Arms der ERSPC, besteht neu eine Möglichkeit der individuellen Risikostratifizierung. Dadurch werden wie bei der Koloskopie für einen Grossteil der Männer die Vorsorgeintervalle deutlich verlängert und damit Überdiagnosen erheblich reduziert. Umgekehrt werden die Risikogruppen früher einer Abklärung zugeführt.

Divergenz von Mikroskopie und klinischer Relevanz

Das Prostatakarzinom unterscheidet sich von anderen Tumorentitäten insbesondere dadurch, dass es eine hohe autoptische Prävalenz aufweist. Bereits in den

1950er Jahren wurde das Phänomen des «okkulten Prostatakarzinoms» anhand von Obduktionen beschrieben. Dabei waren 40% der Männer zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr Träger von mikroskopisch nachweisbaren Prostatakarzinomzellen [5]. Diese bioptisch verifizierbare Prävalenz [6] führt zu einem hohen Mass an Überdiagnosen, also zur Diagnose von Prostatakarzinomen, die selbst über Jahrzehnte klinisch nicht relevant geworden wären. Bei keinem anderen Karzinom divergieren der lichtmikroskopische Befund und die klinische Relevanz dermassen: «Nur» 4–8% der Männer erkranken an diesem Tumor! Dennoch ist das Prostatakarzinom der häufigste symptomatische Tumor des Mannes.

Neue Wertigkeit des PSA-Tests

Die Validität der PSA-Messung wurde insbesondere durch den *Prostate Cancer Prevention Trial* angezweifelt [6]. Diese im wahrsten Sinne des Wortes Fehlinterpretation basierte auf Prostatabiopsien bei Männern mit PSA-Werten ≤ 4 ng/ml, bei denen selbst bei PSA-Werten $< 1,0$ ng/ml in knapp 9% «ein Karzinom» nachgewiesen wurde. Man übersah leider, dass es sich hierbei um eine «statische» bioptische Prävalenzstudie handelte, ohne klinisches Follow-up. Insofern wurde – wie schon 50 Jahre zuvor – lediglich die autoptische Prävalenz (ohne klinische Relevanz) beschrieben. Eine fundamentale Neubetrachtung der Wertigkeit des PSA-Wertes wurde dann jedoch durch die retrospektiven Daten des *Malmö Preventive Project* erreicht, bei dem in den Jahren 1974–1985 die Blutseren von 21 000 Männern konserviert wurden [7, 8]. Diese Population wurde nie einem Vorsorgeprozedere unterzogen, so dass man anhand der sich klinisch entwickelnden Karzinome bzw. Metastasen den Zusammenhang zwischen initialem PSA-Wert und Krankheitsentwicklung über einen Zeitraum von 27 Jahren überprüfen konnte. Diese retrospektiven Da-

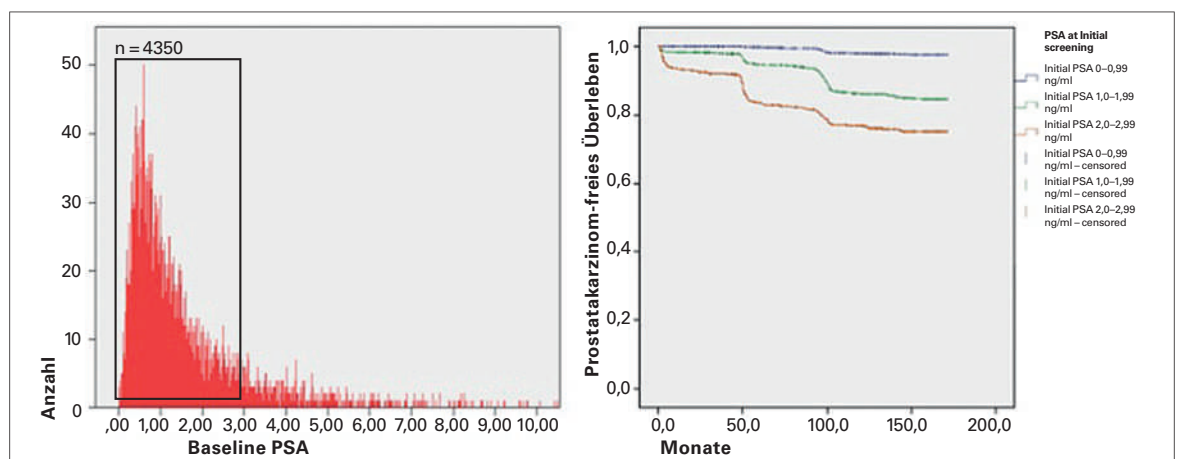


Abbildung 2: Karzinom-freies Überleben, abhängig vom initialen PSA. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen ≤ 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *European urology*. 2014 Apr 18; epub ahead of print.

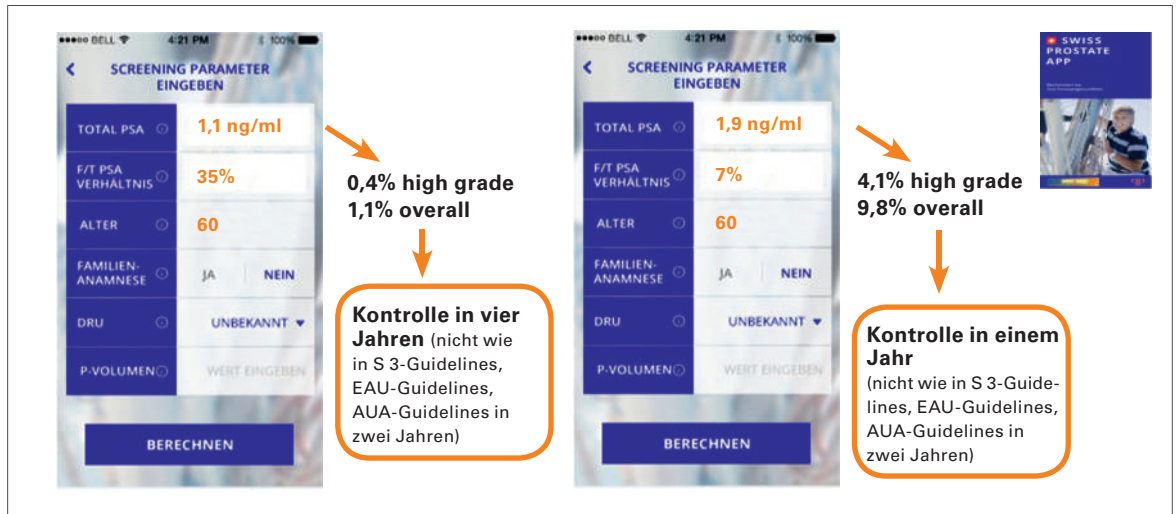


Abbildung 3: Bei einem Basis-PSA-Wert von 1,1 ng/ml und hoher PSA-Ratio (35%) liegt das Risiko für ein Prostatakarzinom bei 1,1%; von allen Männern hatten in diesem PSA-Intervall (nämlich zwischen 1 und 2 ng/ml bei Studieneinschluss) nur 0,4% ein aggressives Karzinom. Anders sieht die Sachlage aus, wenn die Ratio tief ist. Hier steigt das Risiko für aggressive Tumore merklich an.

ten dokumentieren die Höhe des initialen PSA-Wertes als idealen Parameter für die Langzeitentwicklung eines klinisch relevanten Karzinoms und damit die Rolle des PSA als Langzeit-Risikostratifizierer (Abb. 1). Die Daten des Schweizer Arms der ERSPC mit einer Verlaufsbeobachtung von 14 Jahren konnten diese Resultate erstmals auch prospektiv bestätigen [9]. Der negativ-prädiktive Vorhersagewert zum Ausschluss von klinisch relevanten Karzinomen mit Gleason ≥ 7 über zwölf Jahre betrug beispielsweise 99,8% für PSA $< 0,4$ ng/ml oder 99,2% für PSA 0,56–0,75 ng/ml. Immerhin hat die Hälfte der Männer im Alter von 55–70 Jahren einen initialen PSA-Wert von 0–1,0 ng/ml, so dass hier eine deutliche Verlängerung der Kontrollen (bis zu ca. sieben Jahren) nahegelegt werden kann [10]. Die Karzi-

nomentwicklung innerhalb von zwölf Jahren bei initialen PSA-Werten < 3 ng/ml der Aargauer Population ist in Abbildung 2 festgehalten. Daten aus der Rotterdamer ERSPC-Gruppe unterstützen diese Befunde.

Im Bereich 1–2 ng/ml PSA, was knapp 25% der Männer im Alter von 55–70 Jahren betrifft, zeigte sich anhand der Schweizer Daten, dass ausserdem das freie PSA ein signifikanter Prediktor für die Entwicklung eines aggressiven Karzinoms ist (HR = 2,9) [11]. Je kleiner die Prostata, umso bedeutender der risikoreiche niedrige freie Anteil des PSA, der durch einen nicht vorhandenen benignen Anteil noch nicht «cachiert» wird! Umgekehrt ist ein hoher freier Anteil (z.B. 35%) bei tiefen PSA-Werten ein Risiko-Minimierer und macht dadurch eine Verlängerung der Kontrollintervalle möglich (Abb. 3). Diese Daten sind zusammen mit den Ergebnissen der PSA-basierten Biopsien ($> 3,0$ ng/ml) aus der Gruppe von 5000 Teilnehmern des Schweizer ERSPC-Arms in einen Risikokalkulator als App eingegangen («ProstateCheck»). PSA und freies PSA wurden zudem durch die familiäre Vorgeschichte, Alter, Prostatavolumen und digitalen Tastbefund der Prostata ergänzt.

PSA-basierte individuelle Risikostratifizierung

Es steht nun in Form einer App («ProstateCheck») ein multiparametrischer Risikostratifizierer zur Verfügung, der einerseits – unabhängig des jährlichen Check-ups – die Kontrollintervalle bei 75% der Männer verlängern kann, andererseits jedoch auch die Biopsieindikationen effektiver stellt. Neu ist nicht mehr ein bestimmter statischer PSA-Cut-off (z.B. 4,0 ng/ml) der Grund für weitere Abklärungen, sondern vielmehr ein Risikoprozentsatz von ca. 11% aus den oben genannten Parametern entwi-



Abbildung 4: Neue App zur Risikobestimmung.

Korrespondenz:
 Franz Recker
 Urologische Klinik und
 Prostatazentrum – Zentrum
 Kantonsspital Aarau
 CH-5001 Aarau
 franz.recker[at]ksa.ch

Tabelle 1: Diagnostische Risikokalkulatoren PSA >3,0.

	Rotterdam	Aargau Angenommener Cut-Off des berechneten Risikos mit entsprechenden Auswirkungen auf eingesparte Biopsien und verpasste Tumoren bei 11 und 15%.	
Cutoff	12,5%	15%	11%
Gesparte Biopsien	33%	33%	(17%)
Prostatakarzinom verpasst	13%	14%	(8%)
davon indolent	70%	81%	(100%)
AUC			
overall	0,79	0,74	
high grade	0,86	0,89	

ckelt worden. Die Maxime «one size fits all» ist vorüber. Bei Initiierung einer weiteren Abklärung erst ab 11% werden 17% der Biopsien gespart, ohne dass ein relevantes Karzinom übersehen wird (Abb. 4). Dieser diagnostische Teil des Kalkulators ist mit dem Rotterdamer Risikostratifizierer vergleichbar. Letzterer kann jedoch nicht auf das freie PSA zurückgreifen. Statistisch äussert sich dies in einer leicht geringeren «Area under the curve» (AUC) für aggressive Karzinome von 0,86 in Rotterdam verglichen zu 0,89 im Aargau (Tab. 1). Dabei wird in einem Diagramm die Rate von richtig-positiven Ergebnissen gegen jene der falsch-positiven aufgeführt (sogenannte *Receiver Operating Characteristics*).

«Smarter Medicine» im Praxisalltag

«Weg von der jährlichen Kontrolle für alle, hin zu Kontrollen für Risikogruppen.» Dieser Forderung wird mit der «ProstateCheck» App Schweiz und dem Rotterdamer ERSPC-Risikokalkulator Rechnung getragen. Im prognostischen Teil (PSA <3 ng/ml) besitzt die Schweizer App durch Einbezug des freien PSA einen zusätzlichen Parameter, was für den Praktiker nützlich ist, um Kontrollintervalle zu verlängern, und eine Reduktion der PSA-Tests von mehr als 50% mit geringeren Überdiagnosen nach sich zieht. Im diagnostischen Teil (PSA ≥3 ng/ml) führt die Verwendung der App zu Einsparungen weiterer Abklärungen und gezielteren Indikationen. Das Ausmass hängt davon ab, welcher Risiko-Cut-off gewählt wird. Bei einem Cut-off von 11% wurden im Schweizer ERSPC-Arm keine relevanten Tumore verpasst und 17% Abklärungen eingespart. Die individuellen Ergebnisse aus der «ProstateCheck» App werden den Kollegen via E-Mail zur Dokumentation gesendet. Gemäss dem am Prostatazentrum des Kantonsspitals Aarau implementierten Abklärungsalgorithmus erfolgt nach Überschreitung des mittels der ProstateCheck-App ermittelten Prozentwertes von 11% routinemässig die MR-Tomographie der Prostata. Sollte in dieser Untersuchung ein karzinomverdächtiger Befund der Prostata nachgewiesen werden, erfolgt anschliessend die Ultraschall-gesteuerte transrektale Biopsie des oder der auffälligen Befunde mittels MRI-Sonographie-Bildfusion. Damit wird die bisher übliche Praxis der ungezielten Ultraschall-gesteuerten Biopsien verlassen und selektiv gezielt nur noch die suspekten Läsion(en) der Prostata biopsiert.

Ausblick

Tools zur Risikostratifizierung werden in Zukunft eine noch bedeutendere Rolle erhalten, da zu den jetzt vorhandenen Parametern neue Kallikreine stossen werden. Ausserdem eröffnet sich ein zusätzliches Feld für genetische Marker (z.B. Single-Nucleotid-Polymorphismen, Zellzyklus-analyisierende Tests oder PCA3), um sowohl die Diagnose als auch eine Beurteilung der Tumoraggressivität besser vorhersagen zu können.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Myrabella | Wikimedia Commons

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- PSA-Screening ist eine individuelle Entscheidung des informierten Mannes. Damit kann die Mortalität durch das Prostatakarzinom deutlich reduziert werden.
- Die «number needed to screen» und «... to diagnose», um einen Tod zu verhindern, ist wie bei anderen Tumorentitäten hoch, das heisst, es ist wünschenswert, die Schaden-Nutzen-Relation zu verbessern.
- Die Langzeitdaten des Schweizer Arms der *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) zeigen erstmals prospektiv, dass PSA (und freies PSA) unabhängige Langzeitparameter für die Entwicklung (bzw. NICHT-Entwicklung!) eines Prostatakarzinoms sind (14-Jahre-Follow-up). Dadurch lassen sich neu bei über 75% der Männer Kontrollintervalle bis zu sieben Jahre verlängern, was Überdiagnosen deutlich zu reduzieren hilft. Andererseits kann ein effektiveres Screening in den eigentlichen Risikogruppen durchgeführt werden.
- Die zusammen mit der Universität Zürich entwickelten Abklärungsalgorithmen sind in einer App («ProstateCheck») für Praktiker zugänglich.

Literatur / Références

- 1 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, 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 6;384:2027–35.
- 2 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 26;360:1320–8.
- 3 Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014 Mar 19; 311:1143–9.
- 4 Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, et al. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jul 20; 30:2581–4.
- 5 Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1954 Oct;68:603–16.
- 6 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004 May 27;350:2239–46.
- 7 Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.
- 8 Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g2296.
- 9 Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen \leq 3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *European urology*. 2014 Apr 18: epub ahead of print.
- 10 Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA $<$ 1 ng/ml worthwhile? The discussion continues – Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):553–9.
- 11 Randazzo M BJ, Huber A, Grobholz R, Manka L, Recker F, Kwiatkowski M. Future Risk for intermediate and high risk Prostate Cancer in Men with baseline PSA of 1–3 ng/ml and Low Free-to-total PSA-Ratio in a Prospective Population-Based Screening Trial (ERSPC Switzerland). *European Association of Urology, 29th Congress, Stockholm*. 2014: Poster Session 69, Monday, 14 April 2014; MP69–04.