

Sinnvolle individuelle Vorsorge durch risikoadaptiertes PSA-Screening nach dem Aarauer Modell

Über Sinn und Nutzen des PSA-Tests wurde in letzter Zeit heftig diskutiert. Hauptkritikpunkt war die fehlende Präzision in der Krebsdiagnostik und damit die fehlende Alltagstauglichkeit des Tests. In den letzten Jahren sind aber auf dem Boden der Kritik neue Erkenntnisse gewonnen worden, welche den PSA-Test in einem risikoadaptierten Setting als äusserst wertvoll erscheinen lassen.

Das Prostatazentrum am Kantonsspital Aarau ist seit Jahren an der grössten europäischen Studie über PSA-Screening beteiligt. Es wird in Kürze aufgrund eigener Aarauer Daten von Schweizer Screening-Patienten ein individueller Risikokalkulator für das Prostatakarzinom als App für Kliniker und Hausärzte anbieten können.

Die PSA-Datenlage ist in Bewegung: Die jüngsten prospektiv-randomisierten Studien beweisen einheitlich eine signifikante Mortalitätsreduktion sowie wertvolle prognostische Eigenschaften des PSA-Basiswertes. Mehr noch: Durch den richtigen Einsatz des PSA lassen sich unnötige Prostatabiopsien vermeiden und trotzdem kann der Tod durch das Prostatakarzinom verhindert werden! Hierzu muss dieser Test jedoch risikoadaptiert angewendet werden, da das Prostatakarzinom von seiner Biodynamik her eine besondere Tumorentität darstellt.

Der Januskopf des Prostatakarzinoms aus epidemiologischer Sicht

Das Prostatakarzinom ist in der Schweiz der am häufigsten diagnostizierte Tumor bei Männern. Frühe Autopsie-Studien haben jedoch eine beachtliche Prävalenz von bis zu kumulativ 40% zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr erbringen können. Damit wurde schon relativ früh klar, dass die Tumorbilogie einer komplexen Dynamik folgt und dass sich die histologische Diagnose grundsätzlich von der klinischen Relevanz unterscheidet. Es gibt Tumore, die zeitlebens nicht metastasieren und dennoch weisen sie alle Malignitätskriterien auf zellulärer und immunohistochemischer Ebene auf. Der Kliniker

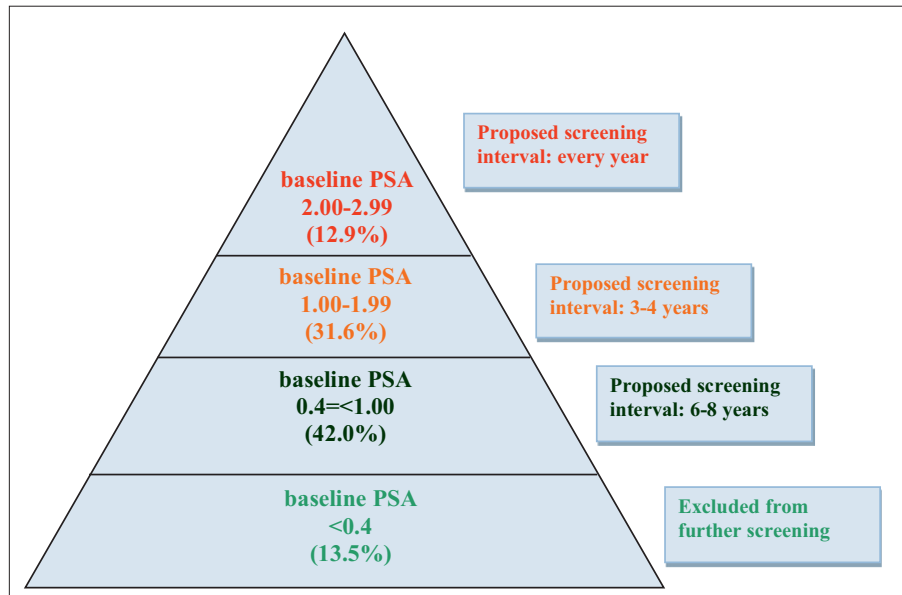


Abbildung 1: Die Aarauer PSA-Pyramide: Rund 90% der Männer zwischen 55 und 70 Jahren haben einen initialen PSA-Wert <3 ng/ml. Von diesem haben die meisten einen PSA-Wert unter 1 ng/ml. Durch den prädiktiven Charakter des PSA können Wiederholungstests zeitlich angeglichen oder gar vermieden werden. Dies ist deshalb so wichtig, weil der PSA-Wert aufgrund von Entzündungen oder des Adenomanteils gehäuft Sprünge macht, was häufig die Biopsie nach sich zieht. Aufgrund der hohen Prävalenz an insignifikanten Karzinomen besteht so jedoch die grosse Gefahr der «Überdiagnosen».

hat dabei die schwierige Aufgabe, das therapiebedürftige Prostatakarzinom mit Hilfe des PSA-Tests zu detektieren, ohne die «Überdiagnosen» (Prostatakarzinome, die zeitlebens klinisch irrelevant bleiben) zu fördern.

Der aggressive Tumor muss bedingungslos früh erkannt und therapiert werden, im Gegensatz dazu soll der klinisch insignifikante Tumor jedoch idealerweise unerkannt oder (im Falle einer Diagnose) untherapiert bleiben.

Nutzen und Nachteile des PSA-Screenings

Die Urologische Klinik am Kantonsspital Aarau ist seit Jahren an der europäischen Prostatakarzinom-Screening-Studie (ERSPC) beteiligt. Das Update der Studienergebnisse wurde im August 2014 in «Lancet» publiziert und konnte zeigen, dass nach 13 Jahren Verlaufsbeobachtung der Nutzen des PSA-Tests zunehmend überwiegt.

Zwar ist die Sterblichkeitsreduktion «per se» nur geringfügig besser (von 20 auf 21%), das Level der Signifikanz ist jedoch von $p=0.04$ auf $p=0.001$ eindeutig gestiegen. Die NND (numbers needed to di-

agnose) und die NNI (numbers needed to invite) konnten beinahe halbiert werden: von 48 auf 27 bzw. von 1410 auf 781, was eindrücklich einen steigenden Benefit der Screening-Intervention mit jedem Jahr der Verlaufsbeobachtung aufzeigt. Interessanterweise ist jetzt der Effekt der Sterblichkeitsreduktion auch für alle randomisierten Männer – d.h. alle zwischen 50 und 74 Jahre – statistisch signifikant ($p=0.004$). Zwar wurde die Auswertung der ERSPC-Studie nur für die sog. «Kern-Altersgruppe von 55–69» im Protokoll eingeplant, gleichwohl wurde die bisher fehlende Signifikanz für «alle randomisierte» als einer der Kritikpunkte (wenn auch unseres Erachtens unbegründet) hervorgehoben. Damit ist das PSA-basierte Screening bereits jetzt mindestens so effizient wie das Mamma-Screening bei Frauen. Die auf den kurzfristigeren 11-Jahresergebnissen ERSPC basierende Berechnung der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) zeigt auch einen eindeutigen Zugewinn von 56 QALY für 1000 Männer. Es darf angenommen werden, dass sich diese Berechnung mit der Publikation der neusten Ergebnisse verbessern wird.

Bisheriger klassischer Einsatz des Tumormarkers PSA

Im klinischen Screening wurde der PSA-Test bis anhin dichotom angewendet. Eine Prostatabiopsie wurde indiziert, wenn ein kritischer Grenzwert überschritten wurde (z.B. ffl 3.0 oder ffl 4.0 ng/ml). Dies entspricht jedoch einem «one size fits all»-Dogma. Durch Studien der vergangenen Jahre wurde immer deutlicher, dass der PSA-Test eher einem Prädiktor als einem reinen dichotomen Diagnosewerkzeug gleichkommt. Je höher der PSA-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit für einen aggressiven Tumor. In der Aarauer Kohorte liegt bei einem PSA-Wert von <0.4 ng/ml z.B. die Wahrscheinlichkeit, während einer medianen Beobachtungsdauer von 12 Jahren an einem aggressiven Karzinom zu erkranken, bei lediglich 1,7 Promille. Je höher der Basiswert, umso enger sollten daher die Kontrollintervalle sein (Abbildung 1; n = 4350 Männer). Der positive prädiktive Wert bei PSA 100 ng/ml liegt dann bei beachtlichen 100%! Durch den z.T. erheblichen Adenomanteil in den Prostataedrüsen wird jedoch der PSA-Wert häufig artifiziell erhöht, was zu

unnötigen Biopsien bei gesunden Männern führt. Hier konnten durch die prospektiven Beobachtungsstudien wie z.B. jene aus Aarau (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Aarau Section*) wertvolle Informationen zur Risikostratifizierung gewonnen werden.

Risiko-adaptiertes PSA-Screening

Durch Kombination von Alter, familiärer Vorgeschichte, Basis-PSA, Prostatavolumen und des free-to-total PSA-Wertes (Anteil-freies PSA) gelingt eine erstaunlich gute Prädiktion für aggressive Prostatakarzinome. Die berechnete Fläche unter der Kurve für aggressive Karzinome (Area under the Curve, AUC) liegt dabei über 80%, was dem alleinigen Wert des PSAs weit überlegen ist. Der neue Risikokalkulator wie jener aus Aarau, der (einmalig auf der Welt) auch den Quotienten aus freiem zu Gesamt-PSA-Anteil schon bei Studienbeginn miteinbezogen hat, erlaubt es dem Kliniker, Männer mit hohem Risiko herauszuselektieren und anderen dafür eine Prostatabiopsie zu ersparen. Die Screening-Intensität kann auf das Individuum risikogerecht abge-

stimmt und im Rahmen der «personalisierten Medizin» optimiert werden.

Prof. Dr med. Stephen Wylter, Dr. med. Maciej Kwiatkowski und Prof. Dr. med. Franz Recker, Urologische Klinik und Prostatazentrum Kantonsspital Aarau, Aarau Schweiz



Abbildung 2: Die Prostate Check App steht ab Mitte November dem Kliniker wie auch dem Hausarzt zur Verfügung.