

Die individuelle Risiko-adaptierte Früherkennung

PSA-basiertes Prostatakarzinom-Screening: ein Weg zur Reduktion der «Harms» Seite

Die gesundheitspolitische Diskussion zur Prostatakrebsvorsorge sieht auf der einen Seite durch PSA-Screening einen deutlichen Überlebensbenefit, der mit längerer Nachbeobachtungszeit (11, 13 Jahre) zunimmt. Andererseits zeigt sich das der generellen Vorsorgemedizin innewohnende Problem der Überdiagnostik und Übertherapie. Das «Individuelle Risiko-adaptierte PSA Screening» reduziert dieses deutlich.



La discussion de la politique de santé sur le dépistage du cancer de la prostate voit d'un côté un bénéfice de survie significatif par le dépistage du PSA qui augmente avec la longueur de la période de suivi (11, 13 années). D'autre part, le problème inhérent à la médecine préventive général de surdiagnostic et de surtraitement apparaît. Le «dépistage de PSA adapté au risque individuel» a réduit cela de manière significative.

Unnötig erlittene Lebensqualitätseinbussen von Patienten durch Überdiagnostik und Übertherapie reduzieren den Überlebensbenefit. Die Harms/Benefit Relation wird je nach medizinischer Gesellschaft oder aber Blickwinkel unterschiedlich gewertet. Das im Rahmen des prospektiven Schweizer Arms der European Randomized Screening Study of Prostate Cancer (ERSPC) entwickelte „Individuelle Risiko adaptierte PSA Screening“ reduziert Überdiagnosen und Übertherapien deutlich. Bei über der Hälfte der Männer können die Kontrollintervalle neu auf bis zu 6–7 Jahre verlängert werden, umgekehrt werden Risiko-Gruppen frühzeitiger einer Abklärung zugeführt. Neben PSA (Prostata spezifisches Antigen) spielt auch das freie PSA als Laborparameter eine wichtige Rolle. Die mit der Universität Zürich entwickelten o.g. Risikokalkulatoren stehen in Form einer neuen App – „ProstateCheck“ – Hausärzten, Spezialisten und Interessierten zur Bestimmung des individuellen Risikos zur Verfügung. „Weg von der jährlichen Kontrolle für alle, hin zu Kontrollen für Risikogruppen“!

PSA-basiertes Screening

PSA Screening senkt die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität und reduziert die tumorspezifische Morbidität. Die neuen 13-Jahres-Daten der ERSPC dokumentieren eine zunehmende Reduktion der Mortalität. Erstmals ist der Rückgang auch auf den gesamten Altersbereich von 50–69 Jahren bezogen. Die „number necessary to invite (NNI) and diagnose (NND)“, um ein Leben zu retten, hat sich in einer „intention to screen“ Analyse von der ersten Beurteilung nach 9 Jahren im Vergleich zu jetzt 13 Jahren beinahe halbiert (NNI 1410 → 781) (NND → 48 → 27) (1, 2).

Unberücksichtigt ist bei diesen Daten einerseits die Kontamination der Kontrollgruppe, andererseits die fehlende Compliance der



Prof. Dr. med. Franz Recker
Aarau

Screening Gruppe. Der niederländische Arm der ERSPC hat unter Berücksichtigung dieser beiden Einflussfaktoren eine Reduktion des Mortalitätsrisikos statt von 21% von 51% gezeigt (3).

PSA wesentlich besser als sein Ruf

Zur grössten Verunsicherung über den PSA-Wert trug der Prostate Cancer Prevention Trial bei (3). „Es gäbe keinen PSA-Wert, bei dem man sicher sein könnte, frei von Krebs zu sein“. Diese Fehlinterpretation basierte auf den Prostata Biopsien von Männern mit PSA-Werten von 0–4 ng/ml, bei denen man selbst bei Werten < 1,0 ng/ml in knapp 10% der Fälle ein Karzinom nachweisen konnte. Man übersah dabei, dass es sich ausschliesslich um eine biopsische Momentaufnahme einer histologischen Prävalenz handelte. Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter 40–60% der Männer Tumorzellen der Prostata besitzen, die Mortalität aber schlussendlich nur 4% beträgt. Das fehlende klinische Follow-up dieser Biopsie-Befunde in niedrigen PSA Bereichen des PCPT Trials wurde negiert und die vermeintliche Aussageschwäche des PSA postuliert.

Eine fundamentale Neubetrachtung der Wertigkeit des PSA Wertes stellen die retrospektiven Daten des Malmö Preventive Project (Vickers Lilja) dar, bei denen in den Jahren 1974–1985 die Blutseren von 21 000 Männern konserviert wurden (4, 5). Diese Population wurde nie einem Vorsorgeprozedere unterzogen, sodass man anhand der sich klinisch entwickelnden Karzinome und Metastasen über 27 Jahre den Zusammenhang zwischen initialem PSA-Wert und Karzinomentwicklung überprüfen konnte. Diese retrospektiven Daten 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-Risiko-Stratifizierers (z.B. tragen Männer mit einem PSA-Wert von >1,6 ng/ml im Alter von 45–50 Jahren zu 44% der Toten infolge Prostatakarzinoms bei).

ERSPC Schweiz bestätigt prognostischen Wert des PSA und freien PSA

Die Daten des Schweizer Arms der ERSPC mit einer Verlaufsbeobachtung von 14 Jahren konnte den Langzeit prognostischen Wert erstmals auch prospektiv bestätigen (7). Der negative prädiktive Vorhersagewert zum Ausschluss klinisch relevanter Gleason >= 7

Schweizer ERSPEC Daten 17% der Biopsien gespart, ohne dass ein relevantes Karzinom übersehen wurde (Abb. 4). Dieser diagnostische Teil der App ist mit dem Rotterdamer Risikostratifizierer vergleichbar, der jedoch nicht auf das freie PSA zurückgreifen kann. Dies äussert sich in einer leicht geringeren AUC für aggressive Karzinome von 0,86 in Rotterdam verglichen zu 0,89 im Aargau.

Prof. Dr.med. Franz Recker

Dr. med. Marco Randazzo

Dr. med. Maciej Kwiatkowski

Urologische Klinik und Prostatazentrum

Kantonsspital Aarau

Tellstrasse 15, 5001 Aarau

Franz.Recker@ksa.ch

Prof. Dr. med. Andreas Huber

Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

Tellstrasse 15, 5001 Aarau

Prof. Dr. med. Burkhardt Seifert

Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention (EBPI)

Universität Zürich, Hirschengraben 84, 8001 Zürich

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Bezug auf diesen Artikel deklariert. Prof. Dr. med. F. Recker wird im Rahmen von Vortragsreisen von Polaris, Roche, GSK unterstützt.

Take-Home Message

- ◆ „Weg von der jährlichen Vorsorge für alle, hin zur Kontrolle für Risikogruppen!“
- ◆ Die Benutzung der in der „ProstateCheck“ App eingebauten multiparametrischen Risikokalkulatoren (wesentlich: inkl. des freien PSA)
 - a) kann die Kontrollintervalle bei über 50% der Männer bis hin zu 6/7 Jahren verlängern
 - b) führt ein effektiveres diagnostisches Screening der Risikogruppen durch mit gleichzeitiger Reduktion der Prostatabiopsien
 - c) vermindert Überdiagnosen/-therapien und damit die „Harms“ Seite der Screening Bilanz
 - d) sendet Ihnen via Mail die persönlichen Ergebnisse zu

Message à retenir

- ◆ Ecartant la prévoyance annuelle pour tous, au profit de la vérification pour les groupes à risque!“
- ◆ Utilisez l'application des calculateurs de risque multiparamétrique „ProstateCheck“ intégrés (notamment: y compris le PSA libre.)
 - a) peut étendre les intervalles d'inspection de plus de 50% des hommes jusqu'à 6/7 ans
 - b) permet des résultats à un examen préalable de diagnostic plus efficace des groupes à risque avec une réduction simultanée de biopsies de la prostate
 - c) réduit le surdiagnostic/le surtraitement et donc le côté „harms“ du bilan de screening
 - d) vous envoie par courriel vos résultats personnels

Literatur:

1. Schröder FH 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;384:2027-35
2. Schröder FH et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8
3. Thompson IM et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate specific Antigen level <4.0 ng/ml. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46
4. Vickers AJ et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 45-55 and long term risk of metastases: case control study *BMJ* 2013;346:f2023
5. Carlsson S et al. Influence of blood prostate specific antigen levels and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296
6. Randazzo M et al. A "PSA Pyramid" for Men with Initial Prostate-specific Antigen <=3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *Eur Urol* 2014; pii: S0302-2838(14)00318-2
7. Randazzo M et al. Is further screening with baseline PSA <1ng/ml worthwhile? The discussion continues- Results of the Swiss ERSPEC (Aarau). *Int J Cancer* 2015; in press
8. Randazzo M et al. Future risk of intermediate or high risk Prostate Cancer in Men with baseline PSA 1-3ng/ml and low free to total ratio in a prospective population based study. *EAU Stockholm 2014*, MP69-04