

Eine Standortbestimmung

# Individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening

In den letzten Jahren wurde kein Thema in der Prostatakrebsvorsorge so kontrovers diskutiert wie das des PSA-Screenings. Die Validität des PSA-Screenings wurde insbesondere durch den Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) und den Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) angezweifelt. Individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening auf der Grundlage der grössten PSA-Screeningstudie (ERSPC) mit modernsten Risikokalkulatoren weist jedoch den Weg in eine Ära des «Smart-Screening». Schweizerische Daten konnten diese Resultate prospektiv bestätigen.

**Ces dernières années, aucun sujet de la prévoyance du cancer de la prostate n'était discuté de façon aussi contradictoire que celui du dépistage par dosage du PSA. La validité du dépistage PSA a été mise en doute notamment par le Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) et le Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO). Donc, le dépistage PSA individuel et adapté au risque basé sur la plus grande étude de dépistage PSA (ERSPC) avec les calculateurs de risque les plus modernes indique la voie à suivre dans une ère du «Smart-Screening». Les données suisses pouvaient confirmer ces résultats prospectifs.**

## Ein Rückblick

Nachdem seit 1991 das prostataspezifische Antigen (PSA) als Biomarker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms (PCa) aufgrund der wegweisenden Arbeiten von Catalona et al. eingeführt wurde, ist die Anzahl von Prostatakrebsdiagnosen erwartungsgemäss drastisch angestiegen. Mit dem Nachteil, dass auch Männer, welche wahrscheinlich zeitlebens nie die negativen Folgen eines voranschreitenden Prostatakarzinoms hätten tragen müssen, unnötig einer invasiven Diagnostik und Therapie zugeführt wurden. Andererseits ist jedoch zu vermerken, dass sich die Inzidenz von metastasierten Prostatakrebsfällen innerhalb von 7 Jahren in den USA halbiert hat. Diesem Trend folgte entsprechend auch die prostatakrebspezifische Sterblichkeit, welche sich seit der Einführung der PSA-Früherkennung im Jahre 1991 in den USA beinahe halbiert hat. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass für diesen Effekt insbesondere die PSA basierte Früherkennung verantwortlich ist. Je nach Hypothese liegt die Stärke dieses Effekts zwischen 45% und 70% (1). Basierend auf den Daten des Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trials (PLCO) (2) hat sich 2012 die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gegen ein flächendeckendes PSA-Screening in den Vereinigten Staaten ausgesprochen. In dieser Studie hat sich kein relevanter Überlebensvorteil der Teilnehmer in der Screeningkohorte im Vergleich zu den nicht gescreenten Teilnehmern gezeigt. Dieses Ergebnis hat in den Augen der USPSTF die negativen Folgen eines Screenings mit Überdiag-



Dr. med. univ.  
Lukas Prause

Aarau



Dr. med. Maciej  
Kwiatkowski

Aarau



Prof. Dr. med.  
Franz Recker

Aarau

nostik und Übertherapie in den Vordergrund gestellt, worauf sie sich in ihren Empfehlungen gegen ein PSA-Screening aussprachen. Bedauerlicherweise übernahm auch das hiesige Swiss Medical Board (SMB) diese Empfehlung. Über die gravierenden Mängel der PLCO Studie (3) wurde leider hinweggesehen. Problematisch war zudem der fehlende Einbezug von Vertretern jener Disziplinen, welche sich im klinischen Alltag intensiv mit Prostatakrebspatienten auseinandersetzen (u.a. Urologie, Onkologie und Radioonkologie). Die inadäquate Methodik der Evidenzanalyse durch o.g. Gremien (3,4), kann zumindest teilweise darauf zurückgeführt werden.

Die resultierende Unsicherheit führte zu teilweise diagnostischem Nihilismus mit Abnahme der PCa Inzidenz in den USA im Jahre 2013 um 28% (5). Der darauffolgende Trend zur Stadienverschiebung mit der Zunahme fortgeschrittener Karzinome wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert (6).

Shoag et al. (7) haben kürzlich in einer aufsehenerregenden Re-Analyse der verwendeten Methodik und der zur Verfügung gestellten Rohdaten der PLCO-Studie nachgewiesen, dass über 90% der Patienten des Kontrollarmes bereits vor oder während der ersten 5 Jahre der Studienlaufzeit mindestens einen PSA-Test an sich haben durchführen lassen, was natürlich einen Vergleich mit einer Screening-Kohorte im weiteren Verlauf widersinnig macht. Auch die Vorsorgeintensität war kumulativ in der Kontrollgruppe höher im Vergleich zur Screeningkohorte. Dass eine hohe Kontamination der Kontrollgruppe in dieser Studie bestand, war in einem gewissen Masse bereits bekannt, das am diesjährigen Kongress der American Urological Association nachgewiesene Ausmass hat dann jedoch verblüfft. Dieser schwere methodische Fehler verhindert im Nachhinein betrachtet jegliche Aussage über die Effektivität des PSA-Screenings in der PLCO-Studie. Offen bleibt die Frage, wieso die Autoren diese bereits anno dazumal verfügbaren Daten ihrer ersten Publikation den PLCO Ergebnissen (2) vorenthalten haben.

Im Widerspruch dazu hat sich in der grössten europäischen PSA-Screening-Studie, der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), welche in ihrer Methodik als solide zu bezeichnen ist, mit einer Laufzeit von bereits über 15 Jahren mit

zunehmender statistischer Signifikanz eine karzinomspezifische Mortalitätsreduktion von 21% gezeigt (8). Im aktuellsten Studienreport sank erwartungsgemäss mit voranschreitendem Follow-up ebenfalls die number needed to invite (NNI) auf aktuell 781 sowie die number needed to detect (NND) auf 27. Die ausserordentliche Leistung, diese sehr grosse Studie mit über 182 000 Teilnehmern über eine so lange Zeit erfolgreich durchzuführen, wurde durch den IMPACT Award für «Die beste Studie weltweit» im Jahre 2010 gewürdigt (9).

Diese Erkenntnisse haben schliesslich auch die Führung der USPSTF dazu bewegt ihren eigenen Beschluss zu hinterfragen und die Sachlage erneut prüfen zu lassen (10).

Aus dem gesammelten Wissen bzw. dem Umfeld der ERSPC-Studie sind mittlerweile über 600 Publikationen entsprungen und beantworteten die nun hinreichend geklärte Frage bezüglich Benefit und Harm des PSA-basierten Screenings, insbesondere dass damit Lebensqualität-adjustierte Lebensjahre (QUALY's) gewonnen werden (11,12). Die sich neu abzeichnende Frage ist nun, wie man am besten vorhandene Screeningprotokolle optimiert, um den Screening-Schaden, welcher allen Screeningverfahren innewohnt, zu minimieren.

### Risikokalkulatoren: Die Zukunft hat bereits begonnen!

Um die fehlende Spezifität des alleinigen PSA-Screenings weiter zu verbessern, haben sich nun verschiedenste, vielversprechende Ansätze hervorgetan, um die Überdiagnostik, namentlich unnötige Prostatabiopsien und eventuell daraus resultierende unnötig invasive Therapien zu reduzieren. Prostatavolumen, Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, Alter des Patienten und Familienanamnese wurden bezüglich Prostatakarzinom als unabhängige Risikofaktoren identifiziert und werden längst in diversen Risikokalkulatoren zur verfeinerten Risikostratifizierung eingesetzt. Häufig liegen die Datensätze jedoch kleinen, homogenen Patientenkohorten zugrunde, was in einer verminderten Aussagekraft ausserhalb der jeweiligen Studienpopulation resultiert. In mehreren Vergleichsstudien wurde eine überlegenere Vorhersagegenauigkeit des SWOP/ERSPC-Rotterdam Risikokalkulators aus Rotterdam aufgrund seiner Eckdaten mit einer repräsentativen Populationsgrösse gegenüber anderen Risikomodellen bestätigt (13).

Basierend auf den Schweizer Daten der ERSPC-Studie wurde neuerdings die Aarau-Prostate-Check-App veröffentlicht, welche zu den oben genannten Variablen zusätzlich das freie PSA in die Risikoberechnung miteinbezieht, um die area under the curve (AUC), sprich die Genauigkeit der Vorhersage noch etwas weiter zu erhöhen (Aarau-Prostate-Check-App AUC 0.89, SWOP/ERSPC-Rotterdam Risikokalkulator AUC 0.86). Die signifikant bessere Vorhersagegenauigkeit der App wurde durch eine unabhängige externe Validierung bestätigt (14). Diese App ist Primärversorgern sowie Urologen über den Appstore bzw. Google-Play zugänglich.

### Verlaufsintervalle verlängern und Biopsieindikationen reduzieren

Viele Teilnehmer der Screening-Studien wiesen einen PSA-Wert unterhalb von 3 µg/l auf. Anhand der starken Aussagekraft eines Baseline-PSA-Wertes bei Männern ab 45 Jahren können in diesem Fall die PSA-Verlaufskontrollen in einem sicheren Masse angepasst werden, um die Kosten zu senken und den Patientenkomfort zu erhöhen. Jenen Patienten kann, ebenfalls abhängig von der jeweiligen Risikokonstellation, ein individuelles PSA-Verlaufskontrollintervall von bis zu 8 Jahren angeboten werden (15).

Der diagnostische Teil der Aarau Prostate-Check-App lässt bei PSA-Werten > 3 µg/l, abhängig vom Risiko-Cut-off, Einsparungen von weiteren Abklärungen zu und ermöglicht eine gezielte Indikationsstellung für eine Prostatastanzbiopsie. Bei einem empfohlenen Risiko-Cut-off von 11% werden keine relevanten Tumore verpasst und gleichzeitig 17% invasive Diagnostik (Prostatastanzbiopsie) eingespart. Aktuell wird eine routinemässige Magnetresonanztomografie der Prostata ab einem Risiko von 11% im Kantonsspital Aarau durchgeführt. Sollte sich eine malignomverdächtige Läsion bildmorphologisch nachweisen lassen, ist eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie (vorerst noch) kombiniert mit einer konventionellen Duodekanten-Stanzbiopsie indiziert.

Um der Problematik der Übertherapie entgegen zu wirken, ist eine kontrollierte Beobachtung (active-surveillance) besonders für Tumorentitäten mit guter Differenzierung (Gleason-Score 3 + 3) und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren etabliert. Das Risiko für eine Metastasierung liegt in dieser Situation im Promillebereich und rechtfertigt, unter regelmässiger Kontrolle auf eine operative Therapie zu verzichten.

#### Take-Home Message

- ◆ Der mortalitäts-reduzierende Effekt des PSA-Screenings wurde hinreichend in der ERSPC-Studie nachgewiesen
- ◆ «Smarter-Screening» anhand von Risikokalkulatoren wie die Aarau Prostate-Check-App sowie dem SWOP/ERSPC-Rotterdam-Risikokalkulator bietet eine praktikable Möglichkeit die Verlaufsintervalle risikogerecht anzupassen und dadurch die Anzahl der PSA-Wertbestimmungen drastisch (ca. 75%) zu reduzieren und unnötige Prostatabiopsien einzusparen, ohne ein relevantes Prostatakarzinom zu verpassen
- ◆ «Active-surveillance» anhand etablierter Protokolle (PRIAS bzw. Epstein-Kriterien) bietet Patienten, welche eine geringe Tumorlast sowie eine gute Tumor-Differenzierung aufweisen eine sichere Alternative zur aktiven Behandlung
- ◆ Der Stellenwert von standardisierten Magnetresonanztomografien der Prostata vor einer Prostatastanzbiopsie oder als Verlaufskontrolle ist aktuell noch Gegenstand von laufenden Studien, diese weisen jedoch bereits zum jetzigen Zeitpunkt einen Zusatznutzen im klinischen Alltag auf

#### Message à retenir

- ◆ L'effet de réduction de mortalité du dépistage PSA était suffisamment prouvé dans l'étude ERSPC
- ◆ En utilisant des calculateurs de risque comme l'application Aarau Prostate-Check ainsi que le SWOP/ERSPC-Rotterdam-calculateur de risque le «Smarter-Screening» permet d'adapter les intervalles au risque. Ainsi le nombre de mesures du taux de PSA peut être significativement (environ 75%) réduit et des biopsies inutiles de la prostate peuvent être économisées sans passer à côté de cancers de la prostate importants
- ◆ Aux patients avec une faible charge tumorale ou une bonne différenciation des cellules tumorales l'«Active-Surveillance» – conformément aux protocoles établis (PRIAS resp. Epstein-Kriterien) – présente une alternative sûre au traitement actif
- ◆ L'importance de la tomographie à résonance magnétique standardisée de la prostate avant une biopsie de la prostate à l'aiguille fine ou comme contrôle de l'évolution reste actuellement l'objet des études en cours. Cependant à l'heure actuelle elle montre déjà un avantage supplémentaire dans le quotidien clinique

## Die Zukunft des PSA-Screenings hat bereits begonnen!

Die Suche nach neuen Biomarkern hat in den letzten Jahren viele verschiedene, mehr oder weniger sinnvolle Tools auf den Markt gebracht (z. B: 4K-score, Prostate-Health-Index, etc.), welche sich jedoch durch fehlende Praktikabilität und z. T. fehlender Validierung im Vergleich zu dem für jeden Hausarzt zugänglichen, konventionellen PSA-Test bisher nicht durchsetzen konnten.

Als wegweisend muss jedoch der Ansatz der «Stockholm»-Studienreihe um Prof. Grönberg vom Karolinska-Institut in Schweden erwähnt werden. Die etablierten klinischen Risikofaktoren wurden um sechs Serum-Biomarker Panels sowie eine genetische Komponente und ausgewählte Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) erweitert. Verglichen mit einem konventionellen PSA-Test und einer Biopsieindikation bei einem PSA-Wert  $> 3 \mu\text{g/l}$  konnte bei gleicher Sensitivität das STHLM-III Modell die Anzahl an notwendigen Biopsien um 32% reduzieren und damit rechnerisch 44% an Biopsien mit einem benignen histologischen Ergebnis potenziell einsparen.

Aktuell laufen Untersuchungen, um den Effekt genetischer Analysen in der Studienpopulation des Schweizer Armes der ERSPC zu untersuchen und in die Prostate-Check-App zu inkorporieren.

**Dr. med. univ. Lukas Prause**

**Dr. med. Maciej Kwiatkowski**

**Prof. Dr. med. Franz Recker**

Kantonsspital Aarau AG, Tellstrasse 25, 5001 Aarau

Lukas.Prause@ksa.ch

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur:

1. Etzioni R et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008;19(2):175-81
2. Andriole GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine* 2009;360:1310-9
3. Kwiatkowski M et al. Comment on the US Preventive Services Task Force's draft recommendation on screening for prostate cancer. *European urology* 2012;61:851-4
4. Carlsson S et al. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30:2581-4
5. Barocas DA et al. Effect of the USPSTF Grade D Recommendation against Screening for Prostate Cancer on Incident Prostate Cancer Diagnoses in the United States. *The Journal of urology*. 2015;194:1587-93
6. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. *The Journal of urology* 2015;194:1534-6
7. Shoag JE et al. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *The New England journal of medicine* 2016;374:1795-6
8. Schroder 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
9. <http://www.sctweb.org/public/about/toty.cfm> (accessed 11.06.2016).
10. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/final-research-plan/prostate-cancer-screening1> (accessed 11.06.2016).
11. Heijnsdijk EA et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *The New England journal of medicine* 2012;367:595-605
12. Heijnsdijk EA et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107:366
13. Poyet C 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 international* 2016;117:401-8
14. Poyet C et al. External evaluation of a novel prostate cancer risk calculator (ProstateCheck) based on data of the Swiss arm of the ERSPC. *The Journal of urology* 2016. [epub ahead of print] DOI:10.1016/j.juro.2016.05.081
15. Randazzo M et al. A "PSA Pyramid" for Men with Initial Prostate-specific Antigen  $\leq 3 \text{ ng/ml}$ : A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *Eur Urol* 2015;68:591-7