

Risikostratifikation hilft bei der Auswahl der «richtigen» Männer

Ziel ist die frühe Diagnose des Prostatakarzinoms

Allgemeines PSA-Screening auf ein Prostatakarzinom (PCa) – ja oder nein? Zu dieser seit Langem laufenden Debatte über das Für und Wider gab Dr. Sigrid Carlsson von der Sahlgrenska Academy, Göteborg/Schweden, in ihrer «State-of-the-Art-Lecture» Empfehlungen ab für eine Risikostratifizierung zur frühen Detektion eines PCa, mit der weitgehend Überdiagnose und Übertherapie vermieden werden können.

Reguläres Screening kann nützen: So konnte mit Level-1-Evidenz in der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) sowie der Göteborg-Studie belegt werden, dass ein Screening mit prostata-spezifischem Antigen (PSA) das Risiko für eine metastasierende Erkrankung und PCa-bedingte Mortalität nach 13 Jahren um 21 Prozent (in ERSPC) und um 44 Prozent nach 14 Jahren (in der Göteborg-Studie) verringerte. Dagegen wird argumentiert, dass ein Screening für viele Männer das Tor zu potenziell negativen Konsequenzen bezüglich falschnegativer Befunde, Risiken der Prostatabiopsie wie Infektionen und therapiebedingter Nebenwirkungen öffnet. Wird jedoch wie in den USA ein PSA-basiertes Screening für alle Männer ausdrücklich nicht empfohlen, könnte ohne diese Massnahme die Anzahl derjenigen mit metastasierender Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose dreimal grösser sein als heute, so Carlsson.

Wer hat ein erhöhtes PSA-Risiko?

Ein Mittelweg, der die Schäden durch Überdiagnose und Überbehandlung vermeiden hilft, kann eine Risikostratifizierung sein. Dabei gilt es, diejenigen Männer auszuwählen, die das höchste PCa-Risiko aufweisen. So ist ein frühes und intensives Screening bei Männern mit zwei oder mehr Verwandten ersten Grades mit einem PCa und solchen mit afroamerikanischer Herkunft indiziert. Zur Frage des Screeningstarts empfehlen beispielsweise die EAU-Leitlinien den Beginn mit der Bestimmung eines Basis-PSA in einem Alter zwischen 40 und 45 Jahren. Diese Empfehlung gründet auf verschiedenen Studien, die den Nutzen des Basis-PSA-Tests bezüglich des langfristigen Therapieergebnisses beim PCa belegt haben (Tabelle 1). Allgemein akzeptiert ist heute die Auffassung, dass vor einem stratifizierten Screening unbedingt die Aufklärung durch den Arzt über das Für und Wider und danach die Einverständniserklärung durch den Patienten nach dem Motto «informierte Übereinkunft» (informed consent) erfolgen sollte. In welchem Alter kein Screening mehr notwendig ist, bleibt weiterhin unklar. In schwedischen Studien erwies sich jedoch das Rescreening von Männern mit einem PSA < 2 ng/ml im Alter von 60 Jahren bezüglich der PCa-bedingten Mortalität als nicht nützlich und war mit einem deutlichen Risiko für eine Überdiagnose verbunden. Dagegen war in anderen Studien das Rescreening bei 60-jährigen Männern mit einem PSA > 2 ng/ml mit einer dramatischen Verringerung der PCa-Mor-

talität auf Kosten einer nur geringen Überdiagnose assoziiert. Wenn das Rescreening auf die zirka 25 Prozent der über 60-jährigen Männer mit einem PSA > 2 ng/ml beschränkt bliebe, könnte das Nutzen-Schaden-Verhältnis deutlich verschoben werden, erläuterte Carlsson. Dies bedeute, dass für etwa 75 Prozent der Männer über 60 kein weiteres Screening mehr notwendig sei beziehungsweise in einem längeren Intervall vorgenommen werden könne (Tabelle 2).

Demzufolge kann ein Basis-PSA-Wert dazu geeignet sein, Männer in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko für eine PCa-bedingte Mortalität vor der eigentlichen Diagnose zu stratifizieren. So zeigte die schwedische Malmö-Studie eine starke Verknüpfung zwischen einem PCa mit den PSA-Werten in mittleren Lebensjahren und dem Risiko für eine metastasierende Erkrankung 15 bis 25 Jahre nach Bestimmung des Basis-PSA, wobei dieses Risiko für Männer mit niedrigen medianen PSA-Werten in mittleren Lebensjahren sehr gering war. Carlsson resümierte, dass PSA-Werte über dem alterstypischen Durchschnitt ein wiederholtes Screening rechtfertigen und dass eine Biopsie bei PSA-Werten ≥ 3 ng/ml in Betracht gezogen werden sollte.

Tabelle 1:

Risikofaktoren für letales Prostatakarzinom im Vergleich

Risikofaktor zur Stratifikation	Anteil der vom Risikofaktor betroffenen Männer	Anteil der Prostata-Ca-Todesfälle im Alter von 75 Jahren
Afroamerikanische Abstammung	13%	28%
Prostata-Ca in der Familienanamnese	10%	14%
PSA im Bereich der Top 10% im Alter 45–49 ($\geq 1,6$ ng/ml)	10%	44%

Die Risikostratifizierung anhand des Ausgangs-PSA im Alter von 45 bis 49 ermöglicht eine bessere Stratifizierung bezüglich des Risikos eines letalen Prostata-CA als die Familienanamnese oder die ethnische Abstammung.

Quelle: nach Vertosick et al. (2)

Tabelle 2:

Rescreening-Empfehlungen für Männer über 60

	PSA \geq 2	hohes Risiko	reguläres Screening
	PSA 1–1,99	mittleres Risiko	Screening wird diskutiert
	PSA \leq 1	geringes Risiko	kein weiteres Screening

Bei PSA-Werten über 2 ng/ml überwiegen klar die Vorteile des Screenings. Für Männer mit Werten zwischen 1 und 2 ng/ml ist eine individuelle Entscheidung erforderlich. Der Verzicht auf ein weiteres Screening wird nach den Daten der schwedischen Kohorte bei Werten unter 1 ng/ml empfohlen.

Quelle: nach Carlsson et al. (3)

Arzt und Patient entscheiden gemeinsam

Bevor eine Biopsie durchgeführt wird, sollte ebenfalls eine Risikostratifizierung stattfinden. Dazu gehört wie beim Screening auch zunächst die gemeinsame Entscheidung von Arzt und informiertem Patienten. Dabei gilt es zu bedenken, dass PSA-Werte fluktuieren können, weshalb zunächst ein erster erhöhter Wert einige Wochen später erneut bestimmt werden sollte. Auch sollten vor einer Biopsie die «gute alte» rektale digitale Untersuchung nicht vergessen und eine gutartige Prostataerkrankung ausgeschlossen werden. Weiter empfiehlt es sich, die Entscheidung zur Biopsie individuell zu treffen und wie beim Screening auch die Familienanamnese, die ethnische Zugehörigkeit, das Alter, die prognostizierte Lebenser-

**Take Home Messages**

- Die Risikostratifizierung fokussiert auf ein PSA-Screening von Männern mit dem höchsten PCa-Risiko; eine risikostratifizierte Biopsie basiert auf der Bewertung des Risikos anhand der PSA-Werte und anderer Hinweise wie einer positiven Familienanamnese und ethnischer Herkunft.
- Bei Männern mit entsprechendem Risiko und Screeningwunsch sollte ein PSA-Basiswert im Alter von zirka 45 Jahren bestimmt und das wiederholte Screening individualisiert entsprechend den altersbedingten PSA-Werten vorgenommen werden.
- Wenn Männer im Alter von 60 Jahren einen PSA-Wert $<$ 1 ng/ml aufweisen, ist ein weiteres Screening wahrscheinlich nicht mehr notwendig.

wartung und eventuelle Komorbiditäten mit einzubeziehen. Vor einer Biopsie kann ein Reflextest wie die Bestimmung des Verhältnisses von freiem zu totalem PSA zusätzliche Sicherheit bieten. Diese Tests haben das Potenzial, die Anzahl der Biopsien zu reduzieren, indem sie Männer in Risikogruppen für ein PCa einteilen. In diesem Zusammenhang sollten sich Urologen keine Gedanken über die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) machen, da diese laut Carlsson zwar eine prognostische Bedeutung beim behandelten PCa, aber nur einen begrenzten Nutzen beim Screening und der Diagnostik im Vergleich zum PSA-Wert hat.

Stellenwert von Risikokalkulatoren

Zur Stratifizierung werden auch zunehmend Kalkulatoren wie der ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), ProstataClass oder der PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) eingesetzt, welche die Bewertung des PCa-Risikos erleichtern sollen. Ihre Aussagekraft basiert vor allem auf der analysierten Kohorte, mit deren Hilfe sie entwickelt wurden, sowie auf dem PSA-Schwellenwert, der für die Indikation zu einer Biopsie gewählt wurde.

Die Genauigkeit dieser Kalkulatoren wird laufend bewertet. So wurden in einer Studie, die von Dr. Cedric Poyet aus Zürich vorgestellt wurde (1), die Risikokalkulatoren ERSPC und PCPT 2.0 miteinander verglichen. In einer Kohorte von 404 Patienten mit PCa zeigte der ERSPC-Kalkulator eine höhere Genauigkeit bei der Vorhersage eines PCa und auch eines signifikanten PCa (Gleason Score \geq 7) als der Vergleichskalkulator.

Ralph Hausmann

Referenzen:

1. Thematic Session 14: «Prostate cancer epidemiology» und Poyet C et al.: «The ERSPC risk calculator outperforms the PCPT-2.0 risk calculator in prostate cancer risk prediction in a contemporary tertiary center in Europe» (Poster Nr. 22), anlässlich des EAU-Jahreskongresses, 20. bis 24. März 2015 in Madrid.
2. Vertosick E et al. Relative value of race, family history and prostate specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. J Urol 2014; 192 (3): 724–728.
3. Carlsson S 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.

Quelle: Thematic Session 14: «Prostate cancer epidemiology» anlässlich des EAU-Jahreskongresses, 20 bis 24. März 2015 in Madrid.