

Marco Randazzo<sup>1</sup>, Maciej Kwiatkowski<sup>1</sup>, Andreas Huber<sup>2</sup> und Franz Recker<sup>1</sup>

# Der Risiko-adaptierte PSA-Test: Seine neue Rolle als Risikokalkulator im klinischen Alltag

**In der Vergangenheit galt der PSA-Test als wenig unpräzise und deswegen nur bedingt alltagstauglich. Doch die jüngsten prospektiv-randomisierten Studien beweisen einheitlich eine a) signifikante Mortalitätsreduktion sowie b) wertvolle prognostische Langzeit-Eigenschaften des Basis-PSA-Wertes. Mehr noch: durch den richtigen Einsatz des PSA lassen sich mit seinen prädiktiven und diagnostischen Eigenschaften unnötige Prostatabiopsien vermeiden und der Tod durch Prostatakrebs verhindern! Dadurch wird das Schaden-Nutzen-Verhältnis der Prostatakrebs-Vorsorge markant zugunsten des Nutzens verschoben. Hierzu muss dieser Test jedoch Risiko-adaptiert 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 Obduktionsstudien haben jedoch eine beachtliche Prävalenz von bis zu kumulativ 40% zwischen dem 30. und 90. Lebensjahr erbringen können. Damit wurde schon früh klar, dass die Tumorbilogie einer komplexen Dynamik folgt und damit sich die lichtmikroskopische Diagnose grundsätzlich von der klinischen Diagnose unterscheidet. Es gibt Tumoren, die

## Je höher der Basiswert, umso enger sollten die Kontrollintervalle sein.

zeitlebens nicht metastasieren – dennoch weisen sie alle Malignitätskriterien auf zellulärer und sogar immunhistochemischer Ebene auf. Der Kliniker hat dabei die nicht unerhebliche Aufgabe, das therapiegedürftige Prostatakarzinom mit Hilfe des PSA-Tests zu detektieren, ohne die «Überdiagnosen» (Prostatakarzinome, die zeitlebens klinisch irrelevant bleiben) zu fördern. Diese ambivalente Eigenschaft macht das Prostatakarzinom zu einem schwer zu taxierenden Karzinom: Der aggressive Tumor muss bedingungslos früh erkannt und therapiert werden, der klinisch insigni-

fikante Tumor jedoch in idealer Weise unerkant (und insbesondere untherapiert) bleiben.

## 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.  $\geq 3,0$  oder  $4,0$  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 rein 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

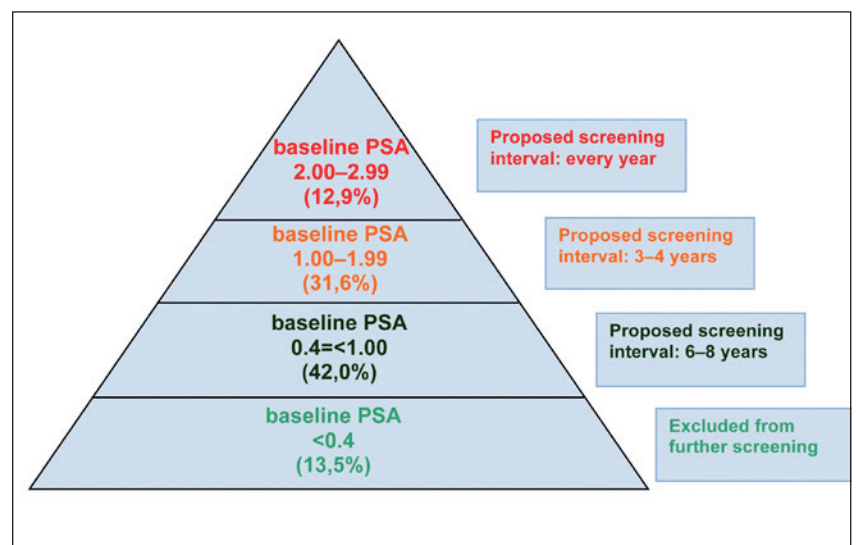


Abbildung 1: Die Aarauer PSA-Pyramide: Rund 90% der Männer zwischen 55 und 70 Jahren haben einen initialen PSA-Wert  $< 3$  ng/ml. Von diesem haben die meisten einen PSA-Wert unter 1 ng/ml. Durch den prädiktiven Charakter des PSA können Wiederholungstests zeitlich angeglichen oder gar vermieden werden. 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».

1 Dr. med. Marco Randazzo, Dr. med. Maciej Kwiatkowski und Prof. Dr. med. Franz Recker, Urologische Klinik und Prostatazentrum Kantonsspital Aarau

2 Prof. Dr. med. Andreas R. Huber, Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

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 gelingt eine erstaunlich gute Prädiktion für aggressive Prostatakarzinome. Die berechnete Fläche unter Kurve für aggressive Karzinome (Area under the Curve, AUC) liegt dabei über 80%, was dem alleinigen des PSAs weit überlegen ist. Risikokalkulator wie jener aus Aarau, der (einmalig auf der Welt) auch den Quotienten aus freiem zu Gesamt-PSA-Anteil schon bei Studienbeginn mit einbezogen hat, erlauben es dem Kliniker, Männer mit hohem Risiko herauszuselektieren und anderen dafür

eine Prostatabiopsie zu ersparen. Der Swiss Prostate Prevention App (Abbildung 2) steht ab November dem Kliniker, wie auch dem Hausarzt zur Verfügung.

Korrespondenz:  
Franz.Recker@ksa.ch



Abbildung 2: Das SWISS PROSTATE PREVENTION APP steht als Risikokalkulator ab November in den App-Stores für iPhone und Android-Geräte zur Verfügung.

**Test du PSA adapté au risque: son nouveau rôle en tant que calculateur de risque dans la pratique clinique quotidienne**

Les premières études épidémiologiques ont révélé que la prévalence du cancer de la prostate chez les hommes âgés de 30 à 90 ans était élevée (jusqu'à 40%). La majorité de ces tumeurs ont toutefois une croissance lente («lead-time» long) et ne seront jamais invalidantes chez une grande partie des hommes. La notion de surdiagnostic y est liée.

Au cours de ces dernières années, des études prospectives, y compris celles réalisées à Aarau, ont clairement mis en évidence que la valeur de PSA ne doit pas être interprétée comme facteur de risque de manière dichotomique, mais de manière continue. Les intervalles entre les contrôles peuvent être définis en fonction de la valeur de base (figure 2). Des calculateurs de risque, comme l'application suisse Swiss Prostate Prevention (figure 1), permettent désormais aux hommes de mieux évaluer leur risque de cancer de la prostate pertinent, en association avec d'autres facteurs de risque, tels que l'âge, les antécédents familiaux, le volume de la prostate, le PSA de base et le rapport PSA libre/total. Il est ainsi possible d'éviter de pratiquer des biopsies inutiles et de mieux personnaliser l'intensité du dépistage.

**High Multiplex Real-Time PCR Products for 2014 Automated on NIMBUS IVD / STARlet**

**Anyplex™ II HPV HR Screening**  
14 Analytes

**Anyplex™ II HPV 28 Genotyping**  
28 Analytes

**Anyplex™ II STI-7 / STI-5 Detection**  
7 Analytes                      5 Analytes

**Anyplex™ II Respiratory Virus / Bacteria OneStep**  
26 Analytes

**Anyplex™ II Gastrointestinal Infection**  
21 Analytes

**Anyplex™ II Thrombosis (SNP)**  
6 Analytes

**Anyplex™ II EGFR / Anyplex™ II BRAF / Anyplex™ II KRAS**  
41 Analytes                      2 Analytes                      8 Analytes



BÜHLMANN Laboratories AG  
CH-4124 Schönenbuch/Basel  
E-mail: info@buhlmannlabs.ch

Phone: +41 61 487 12 12  
Fax: +41 61 487 12 34  
www.buhlmannlabs.ch