

Wertigkeit des PSA 2016

Gibt es neue Marker in Sicht?



L. Budäus, Hamburg

Das Prostata-spezifische Antigen ist auch 2016 der wichtigste und am häufigsten eingesetzte Marker in der Urologie. Der Einsatz erfolgt im Rahmen der Früherkennung und Rezidivdiagnostik.

In den USA und Europa ist das Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor, und das Lebenszeitrisiko, die Diagnose „Prostatakarzinom“ zu erhalten, liegt in den USA bei ca. 15%. Neben vielen Vorteilen kann der unkritische Einsatz des PSA-Werts auch mit Nachteilen verbunden sein, da die Diagnose von zum Teil sehr frühen und nicht behandlungsbedürftigen Prostatakarzinomen auch mit einer Überdiagnose und Übertherapie sowie mit relevanten Gesundheitskosten, z.B. für eine Wiederholungsbiopsie oder auch die aktive Überwachung, einhergehen kann.^{1, 2}

Um eine Überdiagnose und Übertherapie durch einen unstrukturierten und übermäßigen Einsatz des PSA-Wertes in den USA zu vermeiden, erfolgte 2012 eine Empfehlung der USPTF (United States Preventive Task Force), die von der Verwendung des PSA-Tests in den USA abrät. Das USPTF-Gremium umfasst unter anderem Pädiater, Internisten, Allgemeinmediziner und Epidemiologen, jedoch weder Urologen noch Onkologen. Die USPTF hatte ihre Ablehnung des PSA-Tests bereits im Oktober 2011 ausgesprochen. Aufgrund erheblichen Widerstands aus verschiedenen Richtungen sollte die Empfehlung einer pauschalen Ablehnung durch eine Ergänzung der USPTF im Jahre 2012 präzisiert werden. Dies wurde in der abschließenden Stellungnahme aber nicht formuliert. Als Reaktion auf diese Empfehlung äußerten renommierte Epidemiologen und Urologen Unverständnis gegenüber der aus ihrer Sicht offensichtlichen Fehlinterpretation von Studien und der pauschalen Ableh-

nung des PSA-Tests. Im Rahmen des Kongresses der amerikanischen Urologen (AUA) 2012 in Atlanta gab es eine kontroverse Debatte darüber, dass die USPTF-Empfehlung keine individuellen Faktoren wie die ethnische Herkunft, das Alter oder die positive Familienanamnese berücksichtige.

Aktuell wurde die Auswirkung der Empfehlung der USPSTF aus dem Jahre 2012 gegen das regelmäßige PSA-basierte Screening auf die Inzidenz und die Charakteristika der in den Folgejahren diagnostizierten Prostatakarzinome von Barocas und Kollegen von der Universität Vanderbilt, Nashville, untersucht. Im Rahmen ihrer Analysen werteten Barocas et al den Effekt der USPTF-Empfehlungen auf die Anzahl und die Verteilung von neuen Prostatakrebsdiagnosen in den Vereinigten Staaten aus. Hierzu wurden Neuerkrankungen zwischen Jänner 2010 und Dezember 2012 in einer nationalen Krebsdatenbank erhoben und die Tendenz von Prostatakrebsneuerkrankungen pro Monat vor und nach der USPTF-Empfehlung mit vergleichbaren Daten zum Darmkrebs verglichen. Ziel der Studie war, den möglichen Nutzen durch die USPTF-Empfehlung von 2012 (Reduktion der PSA-assoziierten potenziellen Schädigung durch Überdiagnose und Übertherapie insbesondere von älteren Männern mit nur geringem Risiko und kürzerer Lebenserwartung) und den möglichen Schaden durch die USPTF-Empfehlung (relevante Prostatakarzinome, die möglicherweise von einer Behandlung profitieren, werden nicht oder zu spät behandelt) zu ana-

lyisieren. In den Analysen zeigte sich, dass nach der USPTF-Empfehlung die Anzahl an Prostatakrebsdiagnosen um mehr als 12% (1.363 Fälle) im Monat reduziert wurde und es zu einer Gesamtabnahme von 28% kam. Im Kontrast hierzu blieb die Zahl an neuen Darmkrebserkrankungen pro Monat stabil. Die Reduktion fand sich bei Patienten aus allen Risikogruppen (Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko), unabhängig von Alter, Komorbiditäten und Versicherungsstatus. Während die USPTF-Empfehlung bei den Patienten aus der Niedrigrisikogruppe bzw. bei älteren Patienten, die möglicherweise nicht von einer Therapie profitieren, den beabsichtigten Effekt zeigte, fand sich auch ein Absinken der Detektion bei Patienten aus der mittleren und aus der Hochrisikogruppe um 28,1% und 23,1%. Die Autoren schlossen aus ihren Analysen, dass „einige der Effekte der USPTF-Empfehlung möglicherweise im Hinblick auf die Neudiagnose bei Niedrigrisikopatienten nützlich ist. Durch das Risiko einer verzögerten Diagnose von relevanten Krebserkrankungen in der mittleren und hohen Risikogruppe könnten möglicherweise schlechtere Behandlungsergebnisse erreicht werden, da die Diagnose verspätet erfolgt“.³

Verbesserung der Risikostratifizierung

Aktuell besteht für den behandelnden Urologen mithilfe von statistischen multivariablen Risikomodellen und PSA-Isoformen die Möglichkeit, den Einsatz des PSA-Werts weiter zu optimieren. Zusätzlich erlauben neue Mög-

lichkeiten der Bildgebung wie zum Beispiel das multiparametrische MRT und die Verfügbarkeit von Ultraschall-MRT-Fusions-Biopsien eine Verbesserung der Patientenselektion sowie der Risikostratifizierung im Rahmen der aktiven Überwachung. Eine weitere potenzielle Verbesserung der Patientenselektion ist in Zukunft durch jüngere Erkenntnisse der Grundlagenforschung und darauf basierende unterschiedliche genetische Tests zu erwarten. Schon jetzt konnte in verschiedenen klinischen Situationen der diagnostische Nutzen unterschiedlicher genetischer Information in Ergänzung zum PSA-Wert gezeigt werden.

Neue genetische Tests

Ziel dieser genetischen Tests ist die zuverlässige molekulare Klassifizierung des Prostatakarzinoms, die es erlaubt, den natürlichen Krankheitsverlauf idealerweise mithilfe von Stanzbiopsien sicher zu prognostizieren. Hierbei ist relevant, ob unterschiedliche Entstehungs- und Progressionsmechanismen existieren: Gibt es zum Beispiel primär indolente Tumoren, welche immer indolent bleiben, oder wird jeder Tumor mit der Zeit aggressiv? Entstehen aggressive Tumoren vielleicht auch direkt als solche? Die Entschlüsselung dieser Mechanismen und die Entwicklung neuer Prognosemodelle werden gleichzeitig auch die Möglichkeiten der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms verbessern. Daher wird aktuell nach unterschiedlichen Markern im Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten gesucht, die ein „echter“ Krebsmarker sein könnten. Das heißt, ein Marker, der durch hohe Spezifität und hohe Sensitivität sowohl an Krebs erkrankte als auch gesunde Männer erkennt und diese sicher voneinander unterscheidet. Erkenntnisse in Bezug auf molekulare Zusammenhänge und Interaktionen des Prostatakarzinoms aus der Grundlagenforschung führten zur Entwicklung einer Vielzahl von Tests, die auf verschiedenen genetischen Markern basieren. Die Mehrzahl dieser Tests fasst z.B. die Expression unterschiedlicher Gene, transmembraner Marker, Marker wie PTEN, TMPRES-ERG, epigenetische Faktoren oder zirkulierende Tumorzellen in einem Score

zusammen. Dieser Score wird dann in Kombination mit bekannten, bereits seit Jahren etablierten Risikofaktoren wie z.B. dem Gleason Score und PSA bzw. Tastbefund bei der klinischen Entscheidungsfindung berücksichtigt.

Eine umfangreiche Übersichtsarbeit zu den aktuell vorhandenen Tests der Autoren um Boström⁴ zeigte, das trotz der initial vielversprechenden Ergebnisse wahrscheinlich aufgrund der Komplexität der genetischen Veränderungen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zur Wertigkeit von einzelnen Genexpressionsmustern bestehen. So zeigte beispielsweise das Vorhandensein des TMPRES-ERG-Fusionsstatus bei Patienten nach radikaler Prostatektomie widersprüchliche Ergebnisse. In 6 von 10 analysierten Studien fanden die Autoren keine Assoziation mit klinischen Verläufen bzw. ungünstigen pathologischen Faktoren nach radikaler Prostatektomie. Auch die umfassende Analyse der unterschiedlichen vorhandenen Serien zur PTEN-Deletion zeigte, dass aktuell nur sehr heterogene Serien mit unterschiedlichen biologischen Materialien (z.B. Biopsie, Prostatektomie, TUR-P) mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen existieren. Aufgrund der Komplexität der genetischen Mechanismen folgern die Autoren, dass in Zukunft wahrscheinlich nicht einzelne Gene, sondern eine Vielzahl von Genen und ggf. Proteinen bzw. deren Kombination Verwendung für genetische Tests finden werden.

Die aktuell kommerziell verfügbaren Tests nutzen in der Regel diesen Ansatz: die Kombination unterschiedlicher genetischer Informationen zur besseren Identifikation von definierten Patientenkollektiven. Entsprechende aktuelle Serien zur diagnostischen Wertigkeit von Tests zur Substratifizierung der spezifischen Mortalität beim „watchful waiting“, bei biochemischen Rezidiven nach radikaler Prostatektomie und im Rahmen der Therapieentscheidung brachten vielversprechende Ergebnisse.⁵⁻⁸

Ein weiterer diagnostischer Ansatz nutzt epigenetische Veränderungen von normalem Gewebe und Tumorgewebe in einem epigenetischen Assay zur Unterscheidung zwischen Patienten, welche im Rahmen der Biopsie „tatsächlich negativ ohne Tumornachweis“ sind, bzw. Patienten, die einen potenziell okkulten Tumor aufweisen.⁹ Durch die Analysen von 17 Genassays, aus 12 Bezugsgenen und 5 Referenzgenen, sowie die Kombination multipler Pathways konnte jüngste eine Präzisierung der Charakterisierung der Tumoraggressivität erreicht werden.¹⁰ Trotz dieser vielfältigen, zum Teil unterschiedlichen und zum Teil komplementären Ansätze ist bislang noch kein genetischer Test vollständig im klinischen Alltag etabliert. Darüber hinaus sind für einen Großteil der Tests meist Zusatzinformationen aus weiteren Parametern wie z.B. Gleason Score und PSA für die Risikoabschätzung und Risikoscore-Erstellung notwendig.⁴

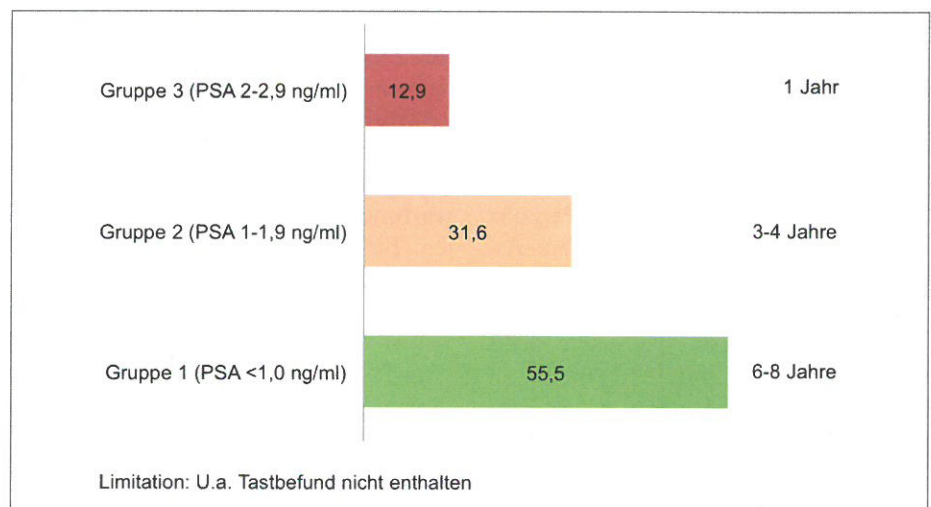


Abb. 1: Von Randazzo et al vorgeschlagene mögliche Screeningintervalle. Potenzielle Limitation: fehlende digital-rektale Untersuchung



Abb. 2: MRT der Prostata (T2, DWI, DCE)

Beachtung der Komorbiditäten bei Einsatz der PSA-Bestimmung

Das klinische Vorgehen im Rahmen der Diagnostik und Risikostratifizierung sollte sich daher im Jahr 2016 an einem optimalen Einsatz der etablierten Parameter, wie z.B. des PSA-Werts und weiterer Parameter, orientieren. So ermöglicht die Beachtung der Patientenkomorbidität einen verbesserten Nutzen des PSA-Werts im Sinne eines „smarten Screenings“. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass z.B. die individuelle Lebenserwartung von Patienten, bei denen die Bestimmung des PSA-Werts zur Früherkennung erwogen wird, abgeschätzt wird. Hierdurch können eine Überdiagnose und eine eventuell daraus resultierende Übertherapie vermieden werden. Die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Erfassung der weiteren statistischen Lebenserwartung wurden jüngst in einer aktuellen Übersichtsarbeit analysiert. Es zeigte sich, dass tabellarische Versicherungsdaten eine gute und verlässliche Grundlage für den klinischen Alltag darstellen.¹¹ Durch Randazzo et al¹² wurde ein weiterer klinischer Aspekt der PSA-Wert-Bestimmung analysiert: das Risiko, ein Prostatakarzinom in der Stanzbiopsie bei einem definierten PSA-Wert unter 3ng/ml zu diagnostizieren. Hierzu wurde von den Autoren bei 4.350 Männern im Alter von 55 bis 70 Jahren, die an der europäischen Screeningstudie teilgenommen hatten, die Detektion eines aggressiven Prostatakarzinoms in der Stanzbiop-

sie, definiert als Gleason Score 7–10 in Abhängigkeit vom PSA-Wert untersucht. Nach einem medianen Follow-up von 11,6 Jahren wurden insgesamt 139 Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score >7 diagnostiziert. Die Stratifizierung der Patienten nach ihrem PSA-Wert in 3 Gruppen ergab bei PSA <1,0ng/ml, PSA 1–1,9ng/ml und PSA 2–2,9ng/ml das Vorliegen eines Prostatakarzinoms mit Gleason Score >7 in 1%, 5,8% und 6% der Fälle. Aus diesen Daten leiteten die Autoren mögliche Screeningintervalle ab, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind. Als Limitation der Arbeit ist die nicht bei allen Patienten regelhaft durchgeführte digital-rectale Untersuchung anzusehen.

Aussichten für die Zukunft

Basierend auf den vielfältigen Erkenntnissen der Grundlagenforschung ist für die Zukunft eine Zunahme an genetischen Tests zur Diagnostik und Risikostratifizierung zu erwarten. Darüber hinaus wird die Beachtung von Komorbiditäten und der weiteren Lebenserwartung eine immer größere Rolle spielen. Bis zur vollständigen Validierung dieser Tests und ihrer Aufnahme in die tägliche klinische Praxis bleibt der sinnvoll und verantwortungsvoll eingesetzte PSA-Test jedoch der aktuell wichtigste diagnostische Marker in der Urologie. Durch die Ergänzung mit unterschiedlichen Derivaten wie zum Beispiel den PSA-Isoformen, dem Prostate Health Index oder dem Vier-Kallikrein-Panel ist möglicherweise eine weitere Verbes-

serung möglich. Doch auch bei Einsatz dieser Marker bzw. Etablierung neuer Marker ist wahrscheinlich, dass eine Kombination aus ggf. mehreren Markern mit Bildgebung zusammen die präziseste Diagnostik ermöglicht. Ein erster Schritt im Rahmen dieser Entwicklung ist die schon heutzutage im Rahmen verschiedener „Active surveillance“-Protokolle angewendete Kombination z.B. der PSA-Dynamik mit dem MRT zur ergänzenden Diagnostik (Abb. 2). ■

Literatur:

- ¹ Siegel R et al: *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29
- ² Aubry W et al: *Am Health Drug Ben* 2013; 6: 15-24
- ³ Barocas et al: *J Urol* 2015; 194(6): 1587-93
- ⁴ Boström PJ et al: *Eur Urol* 2015; 68(6): 1033-44
- ⁵ Cuzick J et al: *Lancet Oncol* 2011; 12: 245-55
- ⁶ Cooperberg MR et al: *J Clin Oncol* 2013; 31: 1428-34
- ⁷ Shore N et al: *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 547-53
- ⁸ Crawford ED et al: *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1025-31
- ⁹ Henrique R et al: *Mol Cancer Res* 2006; 4: 1-8
- ¹⁰ Klein E et al: *Eur Urol* 2014; 66: 550-60
- ¹¹ Sammon JD et al: *Eur Urol* 2015; 68(5): 756-65
- ¹² Randazzo M et al: *Eur Urol*. 2015; 68(4): 591-7

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus
Prof. Dr. Derya Tilki
Priv.-Doz. DDr. Anton Ponholzer
Prof. Dr. Felix K. H. Chun

Korrespondenz:

Priv.-Doz. Dr. Lars Budäus
Leitender Arzt
Martini-Klinik
Prostatakrebszentrum
Universitätsklinikum Hamburg
E-Mail: budaeus@uke.de

■0615