

## Literatur des Monats Mai 2013

Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study

Autoren: A.J. Vickers, D. Ulmert, D. D. Sjöberg, C. J. Bennette, T. Björk, A. Gerdtsson, J. Manjer, P.M. Nilsson, A. Dahlin, A. Bjartell, P. T. Scardino, H. Lilja; BMJ 2013; 346

**Ziel:** Es soll die Beziehung zwischen der PSA-Konzentration im Alter von 40 bis 55 Jahren und dem späteren Risiko, ein metastasiertes Prostatakarzinom zu entwickeln beziehungsweise an einem Prostatakarzinom zu versterben, in einer nicht gescreenten Population untersucht werden. Durch die gewonnenen Daten soll herausgefunden werden, zu welchem Zeitpunkt ein Screening für Prostatakarzinom idealerweise gestartet werden soll und ob ein wiederholtes Screening einzelne Risikogruppen besser stratifizieren kann.

**Methode:** Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie mit einem 1:3-Matching innerhalb einer hoch repräsentativen, populationsbasierten Kohortenstudie; Malmö Preventive Project, Sweden.

**Teilnehmer:** 21.277 schwedische Männer im Alter zwischen 27 und 52 Jahren (74 Prozent der zu untersuchenden Population), die Blutproben zur Ausgangsuntersuchung in den Jahren 1974 bis 1984 verfügbar hatten. 4.922 Männer wurden hinzugezogen, um eine zweite Blutprobe sechs Jahre später zu untersuchen. Der Anteil derer, die einen PSA-Screening-Test im späteren Verlauf bis zu 27 Jahren durchgeführt hatten, blieb extrem niedrig.

**Endpunkt:** Metastasen oder Tod durch Prostatakarzinom.

**Ergebnisse:** Das Risiko, an Prostatakarzinom zu versterben, korreliert mit dem Ausgangs-PSA-Wert: 44 Prozent (95 % CI: 34 bis 53 %) der prostatakarzinom-bedingten Todesfälle traten bei Männern auf, deren Initial-PSA-Wert innerhalb der höchsten 10 Prozent der PSA-Werte im Alter von 45 bis 49 Jahren ( $>1,6$  ng/ml) lag. Eine ähnliche Korrelation besteht für die 10 Prozent der zum Zeitpunkt des Baseline-PSA ältesten Patienten (Alter: 51 bis 55 Jahre,  $PSA > 2,4$  ng/ml). In dieser Gruppe befinden sich 44 Prozent (CI: 32 bis 56 %) der später an Prostatakarzinom verstorbenen Männer.

Obwohl das 25-bis-30-Jahres-Risiko, ein metastasierendes Prostatakarzinom zu entwickeln, nicht ganz ausgeschlossen werden konnte, wenn Konzentrationen unter dem Median von 0,68 ng/ml im Alter von 45 bis 49 Jahren oder von 0,85 ng/ml im Alter von 51 bis 55 Jahren vorlagen, blieb das 15-Jahres-Risiko mit 0,09 Prozent (0,03 bis 0,23 %) im Alter von 45 bis 49 Jahren und von 0,28 Prozent (0,11 bis 0,66 %) in der Altersgruppe 51 bis 55 Jahren sehr ge-

ring. Dieses führt zu der Empfehlung, dass längere Intervalle zwischen Screening-Runden in diesen spezifischen Gruppen mit den niedrigen Ausgangs-PSA-Werten möglich sind, ohne lebensbedrohliche Karzinome zu übersehen.

**Schlussfolgerung:** Die Bestimmung der PSA-Konzentration im frühen/mittleren Alter (Baselinebestimmung) kann die kleine Gruppe von Männern identifizieren, die ein sehr hohes Risiko haben, u. U. mehrere Dekaden später Prostatakarzinometastasen zu entwickeln oder an einem PCa zu versterben. Eine sorgfältige Überwachung ist bei diesen Männern zu empfehlen. Geht man von den vorhandenen Daten aus, die das Risiko, an Prostatakarzinom zu versterben, mit Hilfe der PSA-Konzentrationen im Alter von 60 Jahren berechnen, wird deutlich, dass drei Lebenszeit-PSA-Tests (Mitte bis Ende der 40er, in den frühen 50er und mit 60 Jahren) bei zumindest der Hälfte aller Männer wahrscheinlich ausreichend sind.

**Kommentar:** Wir haben diese sehr aufwendige Arbeit ausgewählt, weil sie eine neue Perspektive für ein komplett anderes Screening liefert, als bislang in den alten und neuen Leitlinien in Europa oder Amerika übermittelt. Statt ein wiederholtes Screening ab dem 45. oder (wie jetzt in den neuen US-Leitlinien) ab dem 55. Lebensjahr zu empfehlen, vergleichen die Autoren PSA-Werte im frühen Alter (zwischen 27 und 52 Jahren) mit dem später klinisch relevanten, nämlich metastasierten und lebensbedrohenden Prostatakarzinom. Sie benutzen dazu eine fantastische Datenbank. Sie beziehen sich auf 21.277 schwedische Männer im Alter zwischen 27 und 52 Jahren, deren Blutproben in den Jahren 1974 bis 1984 gesammelt worden sind und die etwa 74 Prozent der männlichen Bevölkerung, die dafür in Frage kommt, repräsentieren.

Die besondere Qualität dieser PSA-Werte und dem weiteren Verlauf liegt darin, dass die entsprechenden 21.277 Männer kaum oder sehr selten im weiteren Verlauf eigenständig einem PSA-Screening-Programm unterzogen wurden. Dieses hätte sonst die Beobachtung des späteren klinisch relevanten Prostatakarzinoms beeinflusst. Der weitere Wert dieser Studie liegt neben der guten Dokumentation darin, dass die frühen PSA-Werte nicht nur mit dem späteren, PSA-entdeckten Prostatakarzinom, sondern auch mit relevanten klinischen Verläufen wie Metastasierung und tumorbedingtem Tod korreliert werden.

Sind die PSA-Werte im Alter zwischen 45 und 49 Jahren über 1,6 ng/ml, haben die entsprechenden Personen ein 18,8-fach höheres Risiko, später an einem metastasierenden Prostatakarzinom zu erkranken und zu versterben. Ist der PSA-Wert im Alter von 51 bis 55 Jahren über 2,5 ng/ml, so besteht das gleich hohe Risiko. Ist auf der anderen Seite im Alter zwischen 45 und 49 Jahren der PSA-Wert unter 0,68 ng/ml oder bei den 51- bis 55-Jährigen unter 0,85 ng/ml, so liegt das Risiko, innerhalb der nächsten 15 Jahre einen klinisch relevanten und lebensgefährdenden Prostatakrebs zu entwickeln, nur bei 0,09 Prozent.

Das bedeutet, dass bei Männern mit extrem niedrigen Ausgangswerten lange Intervalle vertretbar sind, bevor erneut PSA-Werte bestimmt werden müssen, z. B. Intervalle in 10- oder 15-jährigem Abstand. Damit könnte einem Großteil der männlichen Population, der einmal im frühen Alter einen PSA-Wert bestimmen lassen hat, weitere PSA-Kontrollen zunächst erspart bleiben und die Kontrollintervalle auf 10 bis 15 Jahre mit hoher Sicherheit festgelegt werden, ähnlich wie es bei der Darmkrebsvorsorge durch Koloskopie schon Standard ist.

Die weitere Perspektive, die sich hieraus ergibt, ist, dass durch ein solch frühes Screening diejenigen, die später ein klinisch relevantes, d. h. metastasiertes und zum Tode führendes Prostatakarzinom entwickeln, so rechtzeitig identifiziert werden, dass sich der Tumor möglicherweise bei einem Großteil noch in einem Stadium befindet, in dem er geheilt werden könnte. Wir haben schließlich heute nicht nur mit den Problemen einer möglichen Übertherapie zu tun, die wir durch aktive Beobachtung und restriktive Patientenselektion versuchen zu vermeiden, sondern wir haben auch eine definitive Untertherapie, solange alleine in Deutschland noch etwa 12.000 Männer pro Jahr an Prostatakrebs versterben. Diese Perspektive ist durch diese Studie natürlich nicht überprüft und müsste noch überprüft werden. Wir sehen aber durchaus die Chance, durch ein solches PSA-Frühscreening-Programm diejenigen rechtzeitig zu behandeln, die ein lebensbedrohliches Prostatakarzinom entwickeln werden.