



A. P. Berger, Feldkirch

# Screening Prostatakarzinom und PSA-Velocity

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt das häufigste nichtdermatologische Karzinom und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in der westlichen Welt dar. Pro Jahr ist mit rund 1.200 Prostatakrebstoten in Österreich zu rechnen. Die Diagnostik stützt sich neben der digital-rektalen Untersuchung und dem transrektalen Ultraschall im Wesentlichen auf die Verwendung des prostataspezifischen Antigens (PSA), einer ausschließlich von Prostataepithelzellen oder Prostatakarzinomzellen produzierten Serinprotease.

## Problematik des PSA

Die weit verbreitete Verwendung dieses gewebspezifischen Markers hat zu einer deutlichen Häufung der Diagnose des PCa im lokalisierten Stadium (stage-migration) geführt und zeichnet für den starken Rückgang an Erstdiagnosen von fortgeschrittenen Stadien verantwortlich. Ein großes Problem stellt die mangelnde Spezifität von PSA-Tests dar. Zudem existieren hinsichtlich der PSA-Cut-off-Werte, welche zu weiterer Diagnostik Anlass geben, keine allgemein verbindlichen internationalen Standards. Daher wurden und werden große Anstrengungen unternommen, um diese Performance zu steigern; so hat die Verwendung von freiem PSA dazu beigetragen, dass rund 20% unnötige Biopsien eingespart werden können. Weiters werden „Modifikationen“ des Serum-PSA wie die PSA-Density (tPSA/Prostatavolumen), Transitionzone Density (tPSA/TZ-Volumen), diverse PSA-Isoformen oder altersspezifische PSA-Referenzwerte verwendet, um die Spezifität in der Früherkennung zu steigern.

Jede dieser Modifikationen hat Vor- und Nachteile. So führt ein Absenken des Cut-off-Werts von 4ng/ml auf 3,5ng/ml zu einem 45%igen Anstieg der Biopsien, was sich in Morbidität und Kosten niederschlägt.

## PSA-Velocity

Aufgrund des Sensitivitäts- und Spezifitätsproblems singulärer PSA-Werte wurden in den letzten Jahren dynamische PSA-Parameter vermehrt genutzt, da der PSA-Verlauf für die Früherkennung und Prognose immer mehr Gewicht erhält. Hierbei scheint sich die PSA-Velocity (PSAV; Veränderung des PSA-Wertes über die Zeit in ng/ml/Jahr) zu bewähren. Galt bis vor kurzem eine PSAV von <0,75ng/ml/Jahr als nicht PCa-verdächtig, hat sich diese Sicht seit den jüngsten Studien deutlich geändert: An der Urologischen Klinik der Medizinischen Universität Innsbruck führten wir die bislang größte Longitudinalstudie zur PSA-Velocity durch. Hierbei wurden retrospektiv die PSA-Werte von über 4.200 Männern ohne Hinweis auf PCa über einen Zeitraum von 10 Jahren mit jenen von über 500 Männern verglichen, bei welchen schluss-

endlich ein PCa diagnostiziert wurde. Dabei zeigte sich, dass bei jenen Männern ohne Hinweis auf ein PCa der Mean-tPSA-Wert während der zehnjährigen Beobachtungszeit von 1,16ng/ml auf 1,49ng/ml anstieg, was einer jährlichen PSAV von 0,03ng/ml/Jahr entspricht. Dabei zeigte sich, dass jüngere Männer signifikant niedrigere tPSA-Werte aufwiesen als ältere. Interessanterweise blieb die PSAV in den unterschiedlichen Altersgruppen konstant (Abb. 2.). Weiters zeigten rund 30% der Männer nach 10 Jahren niedrigere PSA-Werte als zum Ausgangszeitpunkt.

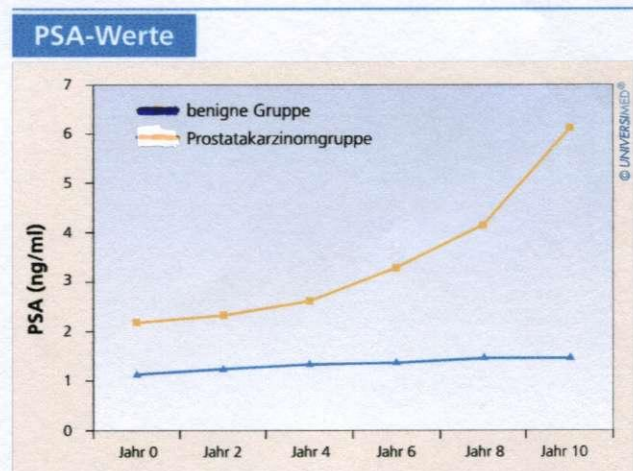


Abb. 1: Die tPSA-Werte unterscheiden sich signifikant zwischen Patienten mit Prostatakarzinom und jenen Männern ohne Hinweis auf Prostatakrebs

### Benigne Prostatae

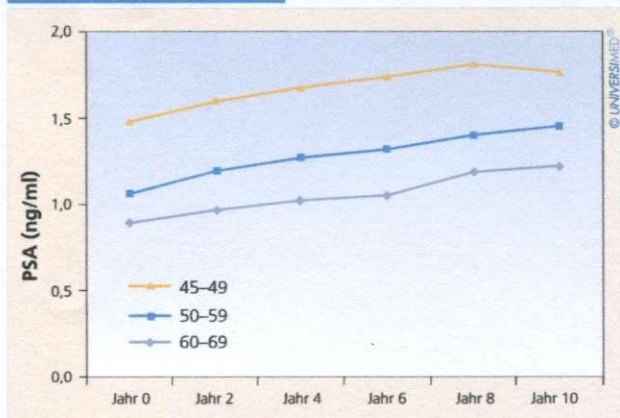


Abb. 2: Im Gegensatz zu den tPSA-Werten blieb die PSAV bei Männern mit benignen Prostatae weitgehend konstant (0,03ng/ml/Jahr)

### PSAV-Anstieg von PCa

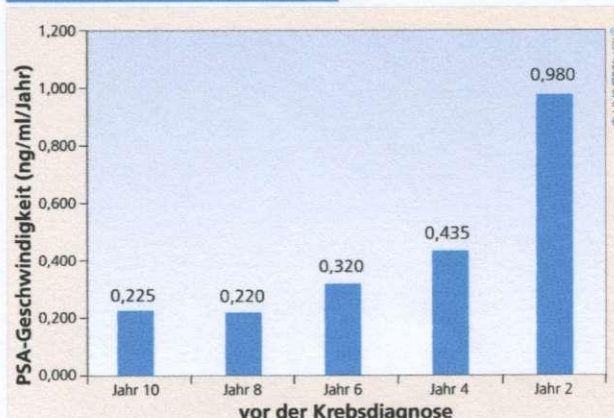


Abb. 3: Prostatakarzinompatienten weisen in den Jahren vor der Diagnose nicht nur einen Anstieg des tPSA, sondern auch der PSAV auf

### PCA: andere PSA-Dynamik

Anders verhält sich die PSA-Dynamik in der Gruppe von Patienten, bei denen schlussendlich ein PCa diagnostiziert wurde: Hier stieg der Mean-tPSA während zehn Jahren von 2,19ng/ml auf 6,09ng/ml zum Diagnosezeitpunkt an, was einer PSAV von 0,39ng/ml/Jahr entspricht. Dies repräsentiert den 13-fachen Wert im Vergleich zur PSAV bei Männern ohne Hinweis auf ein PCa. Als besonders erwähnenswert scheint, dass die tPSA-Werte bei der Gruppe mit Karzinom bereits 10 Jahre vor Diagnosestellung signifikant höher waren als bei jenen Männern ohne Karzinom (Abb. 1). Mehrere Publikationen der letzten Zeit zeigten, dass eine PSAV von >2ng/ml/Jahr vor Diagnosestellung mit einer erhöhten Sterblichkeit trotz Therapie einhergeht. In der beschriebenen Studie aus dem Tiroler Screeningprogramm zeigte sich, dass bei Prostatakarzinompatienten nicht nur die tPSA über die Jahre deutlich ansteigt, sondern auch die PSAV zu steigen beginnt. In den acht bis zehn Jahren vor der Diagnose betrug die PSAV 0,225ng/ml/Jahr, während sie auf 0,98ng/ml/Jahr in den zwei Jahren vor der Biopsie anstieg (Abb. 3). Bei Patienten mit „advanced disease“ lag der mediane tPSA signifikant über jenem von Patienten mit „organ-confined disease“, nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose (6,68ng/ml versus 4,83ng/ml), sondern bereits sechs Jahre vorher (2,93ng/ml versus 2,25ng/ml). Auch die PSAV, gemessen während der sechs Jahre vor der Diagnose, erwies

sich als höher bei jenen Patienten mit pT3/pT4-Karzinomen (median: 0,53ng/ml/Jahr) verglichen mit jenen mit organbegrenzten Prostatatumoren (median: 0,32ng/ml/Jahr). Erwartungsgemäß zeigte sich die PSA-Velocity direkt abhängig vom Gleason Score (median: 0,34ng/ml/Jahr versus 0,46ng/ml/Jahr versus 0,74ng/ml/Jahr in den 6 Jahren vor der Diagnose bei Gleason Scores <7, 7 beziehungsweise >7).

Im Rahmen einer weiteren Studie wurde der Einfluss des Prostatavolumens einerseits und des Karzinomvolumens andererseits auf die PSA-Velocity evaluiert. Dabei zeigte sich deutlich, dass der Hauptfaktor, der zur PSAV bei Prostatakarzinompatienten beiträgt, das Karzinomvolumen ist, wohingegen das Prostatavolumen selbst auf die PSA-Velocity nur einen insignifikanten Einfluss ausübt. In der multivariaten Analyse (forward stepwise logistic regression analysis) zeigte sich, dass neben dem Gleason Score und dem pathologischen Stadium insbesondere das Karzinomvolumen und die PSAV im Jahr vor der Karzinomdiagnose mit einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie assoziiert sind: Die mediane präoperative PSAV betrug 1,98ng/ml/Jahr bei jenen Patienten, die binnen fünf Jahren postoperativ ein biochemisches Rezidiv erlitten (definiert als PSA  $\geq$ 0,2ng/ml), während die präoperative PSAV bei Männern, welche zumindest fünf Jahre postoperativ rezidivfrei blieben, mit 1,05ng/ml/Jahr deutlich niedriger ausfiel.

### Zusammenfassung

Die vorliegenden Daten zeigen, dass sich die PSA-Velocity von Prostatakarzinompatienten signifikant von jener unterscheidet, die man bei Männern ohne Hinweis auf Prostatakrebs findet. Zudem kristallisierte sich in der vorliegenden Studie auch eine geringe, aber signifikante Altersabhängigkeit der tPSA-Werte heraus. Von besonderer Wichtigkeit scheint der Anstieg der PSAV in den Jahren vor der Karzinomdiagnose zu sein. In Zusammenschau mit aktueller Literatur könnte ein rascher PSAV-Anstieg auf ein nicht heilbares Prostatakarzinom hinweisen, insbesondere bei jährlichen Anstiegen über 2ng/ml/Jahr. Dabei scheint insbesondere das Karzinomvolumen zur PSAV beizutragen, wohingegen der Einfluss des Prostatavolumens selbst auf die PSAV vernachlässigbar scheint. Der bislang propagierte PSAV-Grenzwert von 0,75ng/ml/Jahr dürfte in Anbetracht der vorliegenden Daten als zu hoch gelten. Allerdings muss einschränkend erwähnt werden, dass die in dieser Studie erhobenen Daten ausschließlich von einer Screeningpopulation stammen und die Ergebnisse nicht zwingend auf eine Non-Screeningpopulation übertragbar sind.

Literatur beim Verfasser

Autor: Priv.-Doz. Dr. Andreas P. Berger  
Urologische Abteilung  
Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch  
uro070210