Albert Kind

PSA – verbesserte Voraussagekraft durch logarithmische Darstellung?

Ein hausärztliches Forschungsprojekt mit der Möglichkeit zur Mitarbeit für Schweizer Hausärztinnen und -ärzte

Eine retrospektive Untersuchung der Schaffhauser Hausärzte will in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hausarztmedizin Zürich ermitteln, ob die Voraussagekraft des PSA-Verlaufs beim Prostatakarzinom mittels einer semilogarithmischen, grafischen Darstellung verbessert werden kann. Ziel ist es, den richtigen Zeitpunkt für die richtige Therapie beim richtigen Patienten zu wählen sowie unnötige Prostatabiopsien und radikale Prostatektomien zu vermeiden.

Die prognostische Wertigkeit des PSA ist unbefriedigend. Die herkömmliche Strategie, symptomlose Männer mit einem als pathologisch hoch beurteiltem PSA-Wert zur Biopsie zu schicken, führt in zu vielen Fällen zu unnötiger radikaler Prostataentfernung mit den bekannten schweren Nebeneffekten (Impotenz, Inkontinenz) [1, 2]. Laut Andriole et al [2] sind mit dieser Strategie 48 radikale Prostatektomien notwendig, um einen Prostatakrebstodesfall zu verhüten.
Eine Erhöhung der prognostischen Wertigkeit der PSA-Bestimmung könnte viele Männer mit Prostatakarzinom (in der Folge mit PCA abgekürzt) vor den schweren Nebenwirkungen einer unnötigen Prostatektomie schützen. Und unsere Patienten müssten weniger häufig zu den unbeliebten Prostatabiopsien mit ihren Komplikationen (Schmerzen, Blutungen, Infektionen) überwiesen werden.

Problemstellung

Fall 1: Ein heute 73-jähriger Ingenieur ohne Harnwegsymptome weist über eine Beobachtungszeit von acht Jahren stetig steigende PSA-Werte auf, die ein PCA wahrscheinlich machen. Schon vor Jahren hatte der Patient ganz klar zum Ausdruck gebracht, dass er weder eine radikale Prostatektomie noch eine Bestrahlung akzeptieren würde. Wird das PCA ihn «noch erreichen»?

Wie liesse sich eine Prognose am besten darstellen?

Die Kinetik
Der PSA-Wert widerspiegelt indirekt die Tumormasse. Diese wächst nach den Erkenntnissen der Tumorbiologie in der Regel nicht linear, sondern verdoppelt sich innert einer bestimmten Zeit.
Die PSA Doubling Time (PSADT) ist der relevante Wert, um die Geschwindigkeit des Tumorwachstums zu schätzen. Bei konstanter Verdoppelungszeit resultiert bei einer semilogarithmischen Darstellung eine gerade Linie (Abb. 1).

Welcher PSA-Level spiegelt einen klinisch relevanten Endpunkt?
Patienten aus unserer Praxis, die an einem PCA verstarben oder palliative Therapien benötigten, hatten zuletzt alle einen PSA-Wert zwischen 700 und 2000 ng/ml. Auf einer semilogarithmischen Grafik liegen 700 und 2000 nahe beieinander. Wir nehmen deshalb als hypothetischen Referenzwert, bei welchem klinisch relevantes Leiden durch den Tumor verursacht wird, einen PSA-Wert von 1000 ng/ml.

Prognose als Kombination der Kinetik mit dem klinisch relevante PSA-Level
Aus der Steilheit der Kurve lässt sich die Geschwindigkeit der Karzinom-Progression ableiten. Je flacher der Anstieg, desto länger der Verlauf bis zum Erreichen der Referenzgrösse von 1000 ng/ml.

[1] Die Initialen wurden verfälscht.

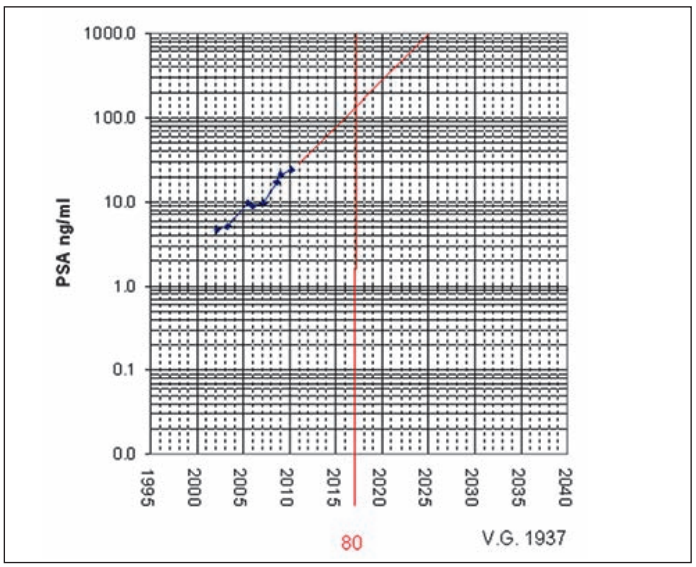


Abbildung 1
Patient 1 (geb.1937), log-PSA Grafik, Verdacht auf PCA, unbehandelt.

Zurück zum Fall 1: Tatsächlich weist die log-PSA Kurve des Patienten in Abbildung 1 eine mehr oder weniger gerade Linie auf. Bei visueller Extrapolation schneidet diese Linie erst etwa im Jahr 2025 beim Alter von 88 Jahren die 1000 ng/ml Linie. Nennen wir diese Zahl in der Folge Alter [PSA1000]. Der Patient hat aus anderen Gründen eine unbefriedigende Lebensqualität. Eine geschätzte tumorbedingte Lebenserwartung von weiteren 15 Jahren ist für ihn bereits mehr, als er erhofft.
Fall 2: Bei Herrn E. Z. (geboren 1925)[1] wurden 2002 anlässlich einer transurethralen Resektion (TUR) der Prostata zufällig maligne Gewebeteile entdeckt. Wegen seines bereits fortgeschrittenen Alters (damals 77 Jahre) verzichtete Herr Z. auf eine radikale Prostatektomie und blieb unbehandelt (Abb. 2). Auffallend ist das konstante exponentielle Wachstum über viele Jahre. Das prognostizierte Alter [PSA1000] würde etwa 91 Jahre betragen und dieses Alter wird er aus anderen Gründen nicht mehr erleben. Die auch für einen Laien anschauliche log-PSA Grafik könnte helfen, solche Patienten beratend zu begleiten.
Fall 3: Bei Herr T.B. wurde 1999 eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Im Januar 2010 berichtete der Urologe, die PSA-Werte seien «ganz zögerlich wieder angestiegen». Bei PSA 0.9 ng/ml führte er eine Biopsie in der Region der entfernten Prostata durch, die «regelhaftes Prostatagewebe» ergab, ohne maligne Anteile. Abschliessende Beurteilung des Urologen: «Das PSA wird durch benignes Prostatagewebe erklärt. Ein Rezidiv ist aber dadurch nicht definitiv ausgeschlossen.» Die log-PSA-Grafik lässt dagegen auch ohne Biopsie leicht erkennen, dass ein exponentiell wachsendes Rezidiv vorliegen muss. Das geschätzte Alter [PSA1000] beträgt hier rund 85 Jahre. Rechts zum Vergleich die lineare Darstellung. Bei sehr niedrigen PSA-Werten, die gerade bei der

ELPS – electronic long, paper short
Lesen Sie die Vollversion dieses Artikels auf der Website von PrimaryCare (www. primary-care.ch).

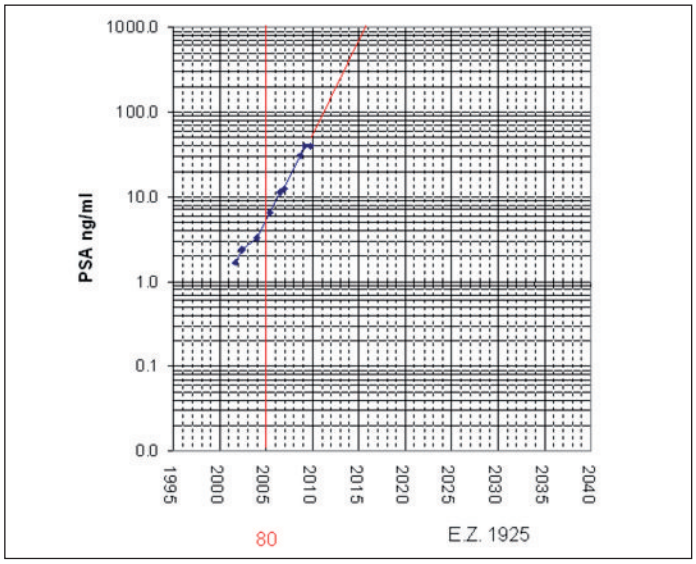
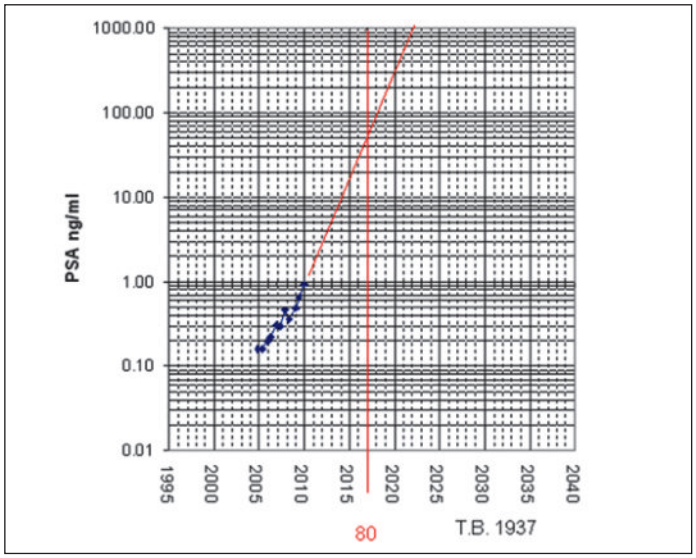


Abbildung 2
Patient 2 (geb. 1925), unbehandeltes PCA.



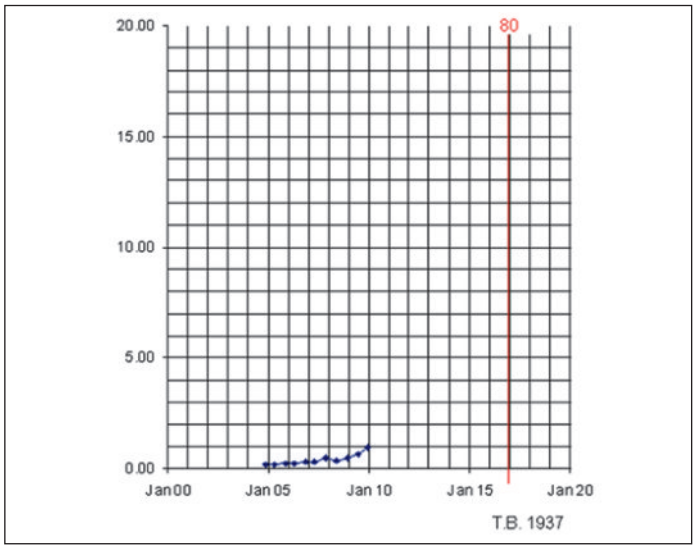


Abbildung 3
Patient 3 (geb. 1937), biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, log-Grafik oben, lineare Grafik unten.

Nachsorge nach radikaler Operation eines PCA häufig vorkommen, ist der Vorteil der semilogarithmischen Darstellung bezüglich Erkennens eines Rezidivs besonders augenfällig.

Dank
Ich danke O. Senn und P. Marko, für wissenschaftliche Beratung sowie dem Labor Dr. Risch für das Bereitstellen einer Datenbank mit PSA-Verläufen zum Studium der Stabilität der log-PSA-Kurven. Die Auswertung dieser 197 anonymen Fälle kann in der Vollversion auf www.primary-care.ch nachgelesen werden.
Ebenso bedanke ich mich bei M. Gnädinger, F. Marty, E. Riesen, S. Rüttimann und HP. Schmid für die Durchsicht des Manuskripts und Korrekturen.

Literatur
1 Schröder FH et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.
2 Andriole GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360(13):1310-9.

Korrespondenz:
Dr. med. Albert Kind
Arzt für Allgemeine Medizin FMH
Tropen- und Reisemedizin
Steigstrasse 88
8200 Schaffhausen
kind@kanton.sh

Institut für Hausarztmedizin und Versorgungsforschung der Universität Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin USZ
Sonneggstrasse 6
8091 Zürich
www.hausarztmedizin.uzh.ch

Projekt
Unter dem Patronat des Vereins für Hausarztmedizin des Kantons Schaffhausen und mit wissenschaftlicher Unterstützung des Instituts für Hausarztmedizin und Versorgungsforschung der Universität Zürich planen wir eine grössere Untersuchung zur langfristigen Stabilität und Prognosewertigkeit solcher log-PSA-Kurven bei Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom mit mindestens fünf Jahren Beobachtungszeit ohne Behandlung (ohne Hormonablation und ohne Chemotherapie). Insbesondere:
- Patienten, die vor nicht mehr als drei Jahren an Prostatakarzinom verstorben sind;
- Patienten, die aktuell wegen eines fortgeschrittenem Prostatakarzinoms eine palliative Behandlung benötigen;
- Patienten, die wegen Prostatakarzinom radikal operiert oder bestrahlt wurden;
- Patienten mit nur bioptisch bestätigtem Prostatakarzinom, ohne jede Behandlung.

Eine stabile PSA-Kinetik ist entscheidend, damit die oben vorgeschlagene semilogarithmische Darstellung als Beratungsinstrument verlässlich eingesetzt werden kann. Nur wenn ein linearer Kurvenverlauf angenommen werden kann, ist eine sinnvolle Extrapolation des zu erwartenden Zeitpunktes möglich, wo ein klinisch relevanter PSA-Level erreicht wird (Alter-PSA100).
Ärztinnen und Ärzte oder Ärztenetzwerke, die Fälle beisteuern möchten, wenden sich bitte an den Autor oder an das Sekretariat des Instituts für Hausarztmedizin und Versorgungsforschung der Universität Zürich, Sie erhalten die Projektunterlagen und eine formatierte Exceldatei zur Erstellung einer semilogarithmischen Grafik des PSA-Verlaufs.