



Maciej Kwiatkowski, Stephen Wyler, Franz Recker<sup>1</sup>, Andreas Huber<sup>2</sup>, Rainer Grobholz<sup>3</sup>

# Auf dem Weg zum individuellen, risikoadaptierten PSA-Screening

Die Kontroverse um zwei Studien – die keine mehr ist

**In den letzten Jahren wurde kein Thema in der Prostatakrebsvorsorge so kontrovers diskutiert wie das des PSA-Screenings. Die Validität des PSA-Screenings wurde insbesondere durch den Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) angezweifelt. Dies im Gegensatz zur grössten PSA-Screeningstudie (ERSPC), welche die prostatakarzinomspezifische Mortalitätsreduktion hochsignifikant nachweisen konnte.**

Die kürzlich publizierte gemeinsame Analyse mit den Rohdaten der beiden Studien konnte jetzt nachweisen, dass Screenings in beiden Studiensettings zu einer Mortalitätsreduktion zwischen 25% und 32% führen. Mit einer verfeinerten statistischen Auswertung erklärt diese Studie das diskrepante Ergebnis, erlaubt besseres Verständnis der Unterschiede zwischen den beiden Studien und kann den Effekt des PSA-Screenings präziser kalkulieren. Nach wie vor gilt es, den Nutzen des Screenings zu optimieren. Individuelles, risikoadaptiertes PSA-Screening mit modernen Risikokalkulatoren weist den Weg in eine Ära des «Smart-Screening».

## Einführung

Nachdem seit 1991 das prostataspezifische Antigen (PSA) als Biomarker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms (PCa) aufgrund der wegweisenden Arbeiten von Catalona et al. [1] eingeführt wurde, ist die Anzahl von Prostatakrebsdiagnosen erwartungsgemäss drastisch angestiegen. Mit dem Nachteil, dass auch Männer, welche wahrscheinlich zeitlebens nie die negativen Folgen eines voranschreitenden Prostatakarzinoms hätten tragen müssen, unnötig einer invasiven Diagnostik und Therapie zugeführt wurden. Andererseits ist jedoch zu vermerken, dass sich die Inzidenz von metastasierten Prostatakrebsfällen in-

nerhalb von sieben Jahren in den USA halbiert hat. Diesem Trend folgte entsprechend auch die prostatakrebspezifische Sterblichkeit, welche sich seit der Einführung der PSA-Früherkennung im Jahre 1991 in den USA beinahe halbiert hat. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass für diesen Effekt insbesondere die PSA-basierte Früherkennung verantwortlich ist [2].

Basierend auf den Daten des Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trials (PLCO) [3] hat sich 2012 die *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* gegen ein flächendeckendes PSA-Screening in den Vereinigten Staaten ausgesprochen. In dieser Studie hat sich kein relevanter Überlebensvorteil der Teilnehmer in der Screeningkohorte im Vergleich zu den nicht gescreenten Teilnehmern gezeigt. Bedauerlicherweise übernahm auch das hiesige Swiss Medical Board (SMB) diese Empfehlung. Über die gravierenden Mängel der PLCO-Studie [4] wurde leider hinweggesehen. Im Widerspruch dazu hat sich in der grössten europäischen PSA-Screening-Studie, der *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, welche in ihrer Methodik als solide zu bezeichnen ist, mit einer Laufzeit von bereits über 15 Jahren mit zunehmender statistischer Signifikanz eine karzinomspezifische Mortalitätsreduktion von 21% gezeigt [5]. Im aktuellsten Studienreport sank erwartungsgemäss mit voranschreitendem Follow-up ebenfalls die *number needed to invite (NNI)* auf aktuell 781 sowie die *number needed to detect*

## Dépistage par dosage du PSA individualisé et adapté en fonction du risque

Ces dernières années, le dosage du PSA a été le sujet le plus controversé en matière de prévention du cancer de la prostate. La validité du dépistage par dosage du PSA a été particulièrement mise en doute par le *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)*, alors que la plus grande étude sur le dépistage par dosage du PSA (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC*) a à l'inverse démontré une diminution hautement significative de la mortalité spécifique du cancer de la prostate. L'analyse groupée récemment publiée avec les données brutes des deux études a maintenant pu démontrer que ce dépistage entraîne une diminution de la mortalité comprise entre 25% et 32% dans les deux études. Avec une évaluation statistique plus poussée, cette étude explique la discordance des résultats, permet de mieux comprendre les différences entre les deux études et peut calculer plus précisément l'effet du dépistage par dosage du PSA. Il convient aujourd'hui encore d'optimiser les bénéfices du dépistage. Un dépistage par dosage du PSA individualisé et adapté en fonction du risque avec des calculateurs de risques modernes ouvre la voie à une ère de «*smart-screening*».

(NND) auf 27. Die ausserordentliche Leistung, diese sehr grosse Studie mit über 182 000 Teilnehmern über eine so lange Zeit erfolgreich durchzuführen, wurde durch den IMPACT Award für «Die beste Studie weltweit» im Jahre 2010 gewürdigt [6].

In der Zwischenzeit bestand seit einigen Jahren ein intensiver Austausch zwischen den beiden Forschergruppen mit der Fragestellung, ob mit einer

## Über die gravierenden Mängel der PLCO-Studie wurde leider hinweggesehen.

verfeinerten Auswertung die Unterschiede zwischen den beiden Studien besser verstanden und der Effekt des PSA-Screenings im Rahmen einer gemeinsamen Auswertung präziser eingeschätzt werden könnten.

## Methoden

Es wurde die Cox-Regressionsanalyse der PCa-Todesfälle in beiden Studiengruppen, abgestuft nach dem Alter und Studie, durchgeführt. Die erweiterten Analysen berechneten sog. *mean lead times (MLTs)* unter Besichtigung der screeningbedingten erhöhten PCa-In-

1 Urologische Klinik und Prostatazentrum, Kantonsspital Aarau

2 Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

3 Institut für Pathologie, Kantonsspital Aarau



zidenz und unterschiedlicher diagnostischer Verfahren. Dabei ist die «lead time» die zusätzliche Zeit welche bei einer Früherkennung zwischen der Diagnose in asymptomatischen und symptomatischen Stadien ablaufen würde. Die Grundlage bildeten unverarbeitete Daten (empirisches Modell) und drei PCa-Modelle zur Diagnostik und Progression der Erkrankung (analytisches Modell der University of Michigan [UMICH], Simulationsmodelle von Fred Hutchinson Cancer Research Center [FHCRC] and Erasmus University Medical Center Microsimulation SCreening ANalysis [MISCAN]). Diese Modelle wurden seit vielen Jahren entwickelt, und deren Zuverlässigkeit konnte in etlichen Studien demonstriert werden [2]. Durch Verwendung der Rohdaten und drei verschiedener Modelle, mit zugrundeliegenden leicht unterschiedlichen Annahmen, konnte die Robustheit der Analyse verbessert werden. In unserer Studie werden die MLT-Zeiten zwischen Studienbeginn und Diagnose kalkuliert, basie-

rend auf Diagnose- und Progressionsrate in Abhängigkeit vom individuellen Screening-Verhalten (Teilnahme am PSA-Test, Zustimmung zur Prostatabiopsie, daraus resultierende PCa-Diagnose usw.).

### Resultate

Die MLTs waren ähnlich in der ERSPC und PLCO-Screeninggruppe, jedoch verlängert in der PLCO, im Vergleich zur ERSPC-Kontrollgruppe. Die weiteren Analysen zeigten keinen Nachweis, dass die Effekte des Screenings zwischen beiden Studien unterschiedlich gewesen sind ( $P = 0,37$  und  $0,47$  [für verschiedene MLT-Berechnungsmodelle]), jedoch eine starke Evidenz, dass der Screening-Benefit wuchs, parallel zur höheren MLT ( $P = 0,0027$  zu  $0,0032$ ). Das Screening war verbunden mit 7% bis 9% Risikoreduktion des PCa-bedingten Todes per ein Jahr der MLTs. Diese Kalkulation führt zum Ergebnis, dass in der ERSPC und PLCO eine PCa-Mortalitätsreduktion zwischen 25% und 31% bzw. 27% und

32% in der Screeninggruppe zu erwarten wäre, im Vergleich zu Kontrollgruppe. In der Tabelle 1 werden die Ergebnisse für verschiedene Modelle dargestellt. Die vergleichsweise ähnlichen Ergebnisse, unabhängig von den Modellannahmen, untermauern zusätzlich die Robustheit der Analyse und dass letztendlich die Screeningintensität für die Mortalitätsreduktion verantwortlich ist.

### Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Unterschiede in der Implementierung und dem Studiendesign konnte in den beiden ERSPC- und PLCO-Studien eine signifikante PCa-Mortalitätsreduktion nachgewiesen und durch die gemeinsame Auswertung der beiden Screening-Studien nochmals bestätigt werden.

### Optimierung des Screening-Nutzens mit Risikokalkulatoren

Um die fehlende Spezifität des alleinigen PSA-Screenings weiter zu verbes-



# GenePOC™ revogene™

## Fully Integrated Real-Time PCR POCT System



- **Easy-to-use** (<1 min hands-on-time)
- **Innovative** (Multiplexing up to 12 targets)
- **Flexible** (up to 8 different samples and/or assays per run)
- **Connectable and Compact**
- **Fully automated stand-alone system** (Samples in and walk away)

- GenePOC™ CDiff
- GenePOC™ GBS DS

MENU

- Pharyngeal Strep Panel (GAS, GCS, GGS)
- Multi-Drug Resistance (CRE)
- Staph (SA/SE) mecA/mecC
- FluA/B & RSV
- Norovirus

COMING SOON

 **BÜHLMANN**

BÜHLMANN Laboratories AG Tel. + 41 61 487 12 12  
 Baselstrasse 55 Fax + 41 61 487 12 34  
 CH - 4124 Schönenbuch info@buhlmannlabs.ch  
 Switzerland www.buhlmannlabs.ch

sern, haben sich nun verschiedenste vielversprechende Ansätze hervorgetan, um die Überdiagnostik, namentlich unnötige Prostatabiopsien und eventuell daraus resultierende unnötige invasive Therapien, zu reduzieren. Prostatavolumen, Ergebnisse der digital-rektalen Untersuchung, Alter des Patienten und Familienanamnese wurden bezüglich Prostatakarzinom als unabhängige Risikofaktoren identifiziert und werden längst in diversen Risikokalkulatoren zur verfeinerten Risikostratifizierung eingesetzt. Basierend auf den Schweizer Daten der ERSPEC-Studie wurde neuerdings

die Aarau-Prostate-Check-App veröffentlicht. Die signifikant bessere Vorhersagegenauigkeit der App wurde durch eine unabhängige externe Validierung bestätigt [8].

Viele Teilnehmer der Screening-Studien wiesen einen PSA-Wert unterhalb von 3 µg/l auf. Anhand der starken Aussagekraft eines Baseline-PSA-Wertes bei Männern ab 45 Jahren können in diesem Fall die PSA-Verlaufskontrollen in einem sicheren Masse angepasst werden, um die Kosten zu senken und den Patientenkomfort zu erhöhen. Jenen Patienten kann, eben-

falls abhängig von der jeweiligen Risikokonstellation, ein individuelles PSA-Verlaufskontrollintervall von bis zu 8 Jahren angeboten werden [9].

Diese App ist Primärversorgern sowie Urologen über den Appstore bzw. Google-Play zugänglich.

Korrespondenz:  
maciej.kwiatkowski@ksa.ch

#### Referenzen und Tabelle

Online unter: [www.sulm.ch/d/pipette](http://www.sulm.ch/d/pipette) → Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2017).

Angelika Bischof, Nick Wenger<sup>1</sup>

## Cyber-Risiken im Bereich der Laboratorien

**Die zunehmende Digitalisierung von Informationen und die steigende Vernetzung von Systemen machen auch vor den Laboren nicht Halt. Eine Welt ohne Zugang zu elektronisch verfügbaren Informationsplattformen oder ohne die Möglichkeit, rund um die Uhr Informationen und Daten auszutauschen, ist kaum mehr vorstellbar. Mit der steigenden Komplexität erhöhen sich jedoch auch die Risiken gegenüber Beeinträchtigungen und Manipulationen von Systemen, Geräten und Daten, welche im Laborbereich verwendet werden. Es ist daher essentiell, dass sich die Labor-Mitarbeitenden aller Stufen und Bereiche der Risiken, welche sich aus der Nutzung dieser Technologien ergeben, bewusst sind.**

### Worum geht es?

Im Cyber-Raum lauern viele unsichtbare Gefahren; so zum Beispiel in Form von Cyber-Angriffen. Unter einem Cyber-Angriff versteht man eine beabsichtigte Handlung einer Person oder einer Gruppierung mit der Absicht, die Integrität, Vertraulichkeit oder Verfügbarkeit von Daten, Informationen, Anwendungen oder Systemen zu beeinträchtigen, oder mit dem Ziel, Informationen zu stehlen. Ausprägung und Art von Cyber-Angriffen sind stark abhängig von der Motivation der Täterschaft, aber auch davon, ob es sich um Einzelpersonen, Gruppen oder staatliche Organisationen handelt. Attacken aus dem Cyber-Raum unterscheiden sich von traditionellen Angriffen darin, dass sich die Täter nicht mehr physisch vor Ort befinden müssen, sondern von überall her operieren können. Meist werden zudem sogenannte Verschleierungstechniken angewendet, so dass es zuneh-

mend schwierig wird, allfällige Spuren zurückzuverfolgen. Im Laborbereich kommen verschiedene Motive für Cyber-Angriffe in Frage. Dazu gehört beispielsweise die Absicht, die IT-Systeme von Laboratorien so zu beeinträchtigen, dass die betroffenen Einrichtungen ihre Leistungen nicht mehr vollumfänglich erbringen können. Ebenfalls denkbar sind Cyber-Attacken mit dem Ziel, Analyseergebnisse zu verändern. Geschieht dies beispielsweise bei Laborproben von Patienten, kann dies zu Fehldiagnosen und als Folge davon zur Anwendung von falschen Behandlungsmethoden führen. Ein weiteres Motiv für einen Cyber-Angriff auf ein Labor kann aber auch das Ausspähen von sensiblen Informationen sein, mit dem Ziel, diese missbräuchlich weiterzuverwenden.

### Welche Gefahren lauern im Cyber-Raum?

Nachfolgend werden einige der aktuellen Angriffsmethoden sowie mögliche Verhaltensregeln, wie man sich schützen kann, beschrieben.

### Social Engineering

Social Engineering bezeichnet die zwischenmenschliche Beeinflussung von Personen mit dem Ziel, bestimmte Verhaltensweisen hervorzurufen und sie damit zur Preisgabe von vertraulichen Informationen oder zu bestimmten Aktionen zu bewegen. So kann ein Angreifer beispielsweise mittels Social Engineering die Hilfsbereitschaft oder Gutgläubigkeit eines

## Denkbar sind Cyber-Attacken mit dem Ziel, Analyseergebnisse zu verändern.

Labor-Mitarbeitenden ausnutzen, um an dessen Zugangsdaten für das Laborsystem zu gelangen.

### Phishing

Beim Phishing werden fingierte E-Mails mit gefälschten Absenderadressen von bekannten Personen oder Unternehmen und mit vertrauensweckender Aufmachung versendet. Mittels eines gefälschten E-Mails kön-

<sup>1</sup> Eidgenössisches Departement für Verteidigung, Bevölkerungsschutz und Sport VBS  
Bundesamt für Bevölkerungsschutz BABS, Bern