

Literatur des Monats April 2009

Ergebnisse einer randomisierten Screening-Studie zur prostatakrebspezifischen Todesrate

G. L. Andriole et al, N Eng J Med 2009; 360:1310-9

Hintergrund: Die Auswirkung des Prostatakarzinomscreenings durch Anwendung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie der digital-rektalen Untersuchung (DRU) auf die prostatakarzinomspezifische Todesrate ist nicht bekannt. Dies ist der erste Bericht des Prostata-, Lunge-, Kolorektal- und Ovarien- (PLCO) Cancer Screening Trial in Hinblick auf die Prostatakarzinommortalität.

Methode: Zwischen 1993 und 2001 wurden 76.693 Männer aus 10 US-Studienzentren registriert, die entweder jährlich gescreent wurden (38.343 Personen) oder die eine allgemein übliche Vorsorge je nach Empfehlung der Krankenversicherung hatten (38.350 Personen). Männer der Screening-Gruppe erhielten einen jährlichen PSA-Test über einen Zeitraum von sechs Jahren sowie eine jährliche DRU über vier Jahre. Es ist zu bemerken, dass die Standardvorsorge der Kontrollgruppe je nach Empfehlung der entsprechenden Krankenkasse ebenfalls gelegentliches PSA-Screening beinhaltete. Die Anzahl aller Krebserkrankungen, aller Todesfälle und Ursachen des Todes wurden registriert.

Ergebnisse: Die Rate der tatsächlich erfolgten PSA-Testungen betrug in der Screening-Gruppe 85%, die Rate der tatsächlich durchgeführten digital-rektalen Untersuchungen 86%. In der Kontrollgruppe stieg der Anteil des PSA-Einsatzes von 40% in dem ersten Jahr auf 52 % im sechsten Jahr an, während sich der Anteil der DRU im Jahr eins von 41% auf 46% im Jahr vier nur geringfügig erhöhte. Nach einem Follow-Up von sieben Jahren war die Inzidenz des Prostatakrebses per 10.000 Personenjahre 116 (2.830 Prostatakarzinome) in der gescreentten Gruppe und 95 per 10.000 Personenjahre (2.322 Prostatakrebsfälle) in der Kontrollgruppe (das Verhältnis betrug 1,22; (95% Konfidenzintervall 1,16 – 1,29). Die Inzidenz der Mortalität pro 10.000 Personenjahre war 2,0 (50 Todesfälle) in der Screeninggruppe und 1,7 (44 Todesfälle) in der Kontrollgruppe (Verhältnis 1,13; 95% CI, 0,75 – 1,70). Das Zehn-Jahres-Follow-Up war zu 67% komplett und entsprach diesem allgemein erhobenen Befund.

Zusammenfassung: Nach sieben bis zehn Jahren Follow-Up ist die prostatakarzinomspezifische Todesrate sehr gering und war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Screening und prostatakrebspezifische Todesrate in einer randomisierten europäischen Studie

F. H. Schröder et al, N Engl J Med 2009; 360: 1320-8

Hintergrund: Die European Randomized Study of Screening for Prostatecancer wurde in den frühen 1990er Jahren initiiert, um den Effekt des Screenings mit prostataspezifischem Antigen-Test (PSA) in Hinblick auf die prostatakarzinomspezifische Todesrate zu untersuchen.

Methode: Wir identifizierten 182.000 Männer zwischen 50 und 74 Jahren mit Hilfe von Registrierungen in sieben europäischen Ländern für diese Studie. Diese Männer wurden randomisiert in eine Gruppe, der ein PSA-Test in etwa alle vier Jahre angeboten wurde, oder in eine Kontrollgruppe, die ein solches Screening nicht erhielt. Die vorab definierte Kernaltersgruppe dieser Studie beinhaltet 162.243 Männer im Alter zwischen 55 und 69 Jahren. Der Primäre Endpunkt war die prostatakrebspezifische Todesrate. Das Mortalitäts-Follow-Up war in beiden Gruppen identisch und endete am 31.12.2006.

Ergebnisse: In der Screening-Gruppe haben 82% der Männer mindestens einen PSA-Test akzeptiert. Während eines mittleren Follow-Ups von neun Jahren war die kumulative Inzidenz von entdeckten Prostatakarzinomen 8,2% in der Screening-Gruppe und 4,8% in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis

der Prostatakarzinomtodesrate in der Screening-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe war 0,80 (95% Confidenzintervall (CI), 0,65-0,98, P = 0,04). Die absolute Risikodifferenz war 0,71 Verstorbene pro 1.000 Männer. Das bedeutet, dass 1.410 Männer gescreent werden müssen und 48 zusätzliche Personen mit Prostatakrebs behandelt werden müssen, um einen prostatabedingten Tod zu vermeiden. Die Analyse der Männer, die tatsächlich während der ersten Screening-Runde gescreent wurden (ausgeschlossen die, die nicht getestet wurden), zeigte eine Ratio der prostatakarzinombedingten Todesrate von 0,73 (95% CI, 0,56-0,90).

Schlussfolgerung: Das PSA-basierte Screening reduziert die prostatakarzinomspezifische Todesrate um 20%, war aber verbunden mit einem hohen Risiko der Überdiagnose.

Kommentar: Die Ergebnisse beider Studien wurden seit Jahren erwartet. Es gibt kaum eine Zeitschrift oder ein Gremium, das nicht bereits Kommentare über diese Ergebnisse herausgegeben hat. Deswegen meinen wir, dass wir sicherstellen sollen, dass Ihnen die Ergebnisse dieser beiden wichtigen Studien in unserer „Literatur des Monats“ mitgeteilt werden.

Bei genauer Durchsicht beider Arbeiten ist Folgendes zu sagen:

1. In der amerikanischen Studie ist nach einem mittleren Verlauf von sieben Jahren kein Unterschied in der gescreenten Gruppe versus der nicht gescreenten Gruppe in Hinblick auf die prostatakarzinombedingte Mortalität zu verzeichnen. Dies ist in Kenntnis der Details kaum überraschend. 44% der in der amerikanischen Studie eingeschlossenen Patienten hatten vor Beginn der Studie bereits Kenntnis von ihren PSA-Werten, so dass damit der Effekt eines PSA-Screening verwässert wird. Hinzu kommt, dass 52% derer, die in der Kontrollgruppe waren, auch einmal oder mehrmals ihren PSA-Wert prüfen ließen versus nur 85% in der gescreenten Gruppe. Somit wird ein möglicher Effekt des PSA-Screening auch hierdurch verwässert. Schließlich ist das mittlere Follow-Up nur sieben Jahre. Selbst wenn über ein PSA-Screening kurable Tumore mehr entdeckt worden wären, kann sich dies nicht nach sieben Jahren auswirken.

2. In der europäischen Studie wird dies auch bestätigt. Nach sieben Jahren sieht man noch keinen Unterschied der prostatakarzinombedingten Mortalität in der gescreenten versus der nicht gescreenten Gruppe, wohl aber bereits nach neun Jahren, wo ein 20%iger Unterschied festgestellt wird. Die Rate derer mit positivem Knochenszintigramm lag in der gescreenten Gruppe um 41 % unter der Kontrollgruppe, so dass nach weiterem Verlauf auch noch größere Unterschiede in Hinblick auf die Mortalität erwartet werden können.

3. Ein sehr bemerkenswertes Ergebnis, insbesondere der europäischen Studie, wurde kaum in den Medien reflektiert. Setzt man im Vierjahresrhythmus PSA zum Screening ein und nimmt einen kritischen Grenzwert von 3 ng/ml als Grenzwert zur Indikation für eine Biopsie, so betrifft die nicht – wie oft kolportiert wird – jeden zweiten Mann in dieser Altersgruppe, sondern es haben lediglich 16,2% auch bei wiederholten PSA-Überprüfungen einen positiven Wert. Biopsiert man dann, so ist die Rate der entdeckten Prostatakarzinome 8,2% dieser Männer. Diese 8% decken sich rein numerisch sehr gut mit dem Lebenszeitrisiko eines 60-jährigen Mannes, am Prostatakrebs zu erkranken. Auch die amerikanische Studie hat eine Detektionsrate, die in der gleichen Größenordnung liegt. Nach unserer Meinung sollte man bei der wichtigen Diskussion um eine mögliche Übertherapie PSA-entdeckter Prostatakarzinome nicht nur von dem 3%igen Lebenszeitrisiko ausgehen, das jeder Mann hat, am Prostatakarzinom zu versterben, sondern von dem 8%igen Lebenszeitrisiko, am Prostatakarzinom zu erkranken. Mit der Erkrankung meint man, dass der Krebs klinisch durch Miktionsbeschwerden, Schmerzen etc. auffällig wird.

4. Beide Studien zeigen deutlich, dass auch unter diesen qualitativ eingeschränkten Bedingungen ein PSA-Screening bei Jüngeren signifikantere Vorteile erbringt als bei Älteren. Beide Studien heben darauf ab, dass nach dem 70. Lebensjahr ein positiver Effekt des PSA-Screenings auf die prostatakarzinombedingte Mortalität noch nicht zu erkennen wäre. Ob dies aber endgültig bei diesem Altersbereich als Grenze bleibt, kann man u.E. erst festlegen, wenn ein weiteres Follow-Up von mindestens 15, besser 20 Jahren einer solchen Screening-Studie vorliegt.