

Literatur des Monats Juni 2009

Bericht vom Kongress der American Urological Association (AUA) 24. bis 30. April 2009, Chicago

In diesem Monat möchten wir Ihnen die wesentlichen Ergebnisse des Kongresses der American Urological Association (AUA) im April in Chicago zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms vorstellen. Auch in diesem Jahr war Prostatakrebs das am intensivsten abgedeckte Krankheitsbild.

Die in Klammern angegebenen Nummern kennzeichnen die Abstract-Nummern im Sonderheft zum AUA: Journal of Urology Supplement, Volume 181 / 4, April 2009.

Früherkennung / Screening: Die Ergebnisse der beiden großen Studien zum PSA-basierten Screening wurden in zwei Hauptsitzungen gezeigt. Aufgrund der großen Bedeutung für die Praxis und der diskrepanten Ergebnisse soll auf beide Studien detailliert eingegangen werden: Crawford et al (1) stellten die Ergebnisse des Prostate, Lung, Ovarial, Colorektal (PLOC) Cancer Screening Trials im Hinblick auf die Mortalität des PCa durch PSA-basiertes Screening vor. Von 1993 bis 2001 wurden 76.693 Männer aus zehn US-Zentren registriert, die entweder jährlich gescreent wurden (38.343 Personen; jährlicher PSA-Test über sechs Jahre und jährliche DRU über vier Jahre) oder eine „übliche“ Vorsorge (38.350 Personen) erhielten. Wichtig ist, dass die „übliche“ Vorsorge der Kontrollgruppe auch gelegentliches PSA-Screening beinhaltete. Die Anzahl der Krebsfälle, der Todesfälle und Todesursachen wurden registriert. Es zeigte sich, dass in der Screening-Gruppe nur 85% aller Männer PSA-basiert untersucht wurden, die Rate der tatsächlich durchgeführten DRE betrug 86%. In der Kontrollgruppe stieg der Anteil des PSA-Einsatzes von 40% in dem ersten Jahr auf 52% im sechsten Jahr, während der Anteil der DRU im Jahr eins von 41% auf 46% im Jahr vier geringfügig anstieg. Nach einem Follow-Up von sieben Jahren war die Inzidenz des PCa per 10.000 Personenjahren 116 (2.830 PCa) in der gescreenten Gruppe und 95 per 10.000 Personenjahre (2.322 PCa) in der Kontrollgruppe. Die Inzidenz der Mortalität pro 10.000 Personenjahre war 2,0 (n = 50 Todesfälle) in der Screeninggruppe und 1,7 (n = 44 Todesfälle) in der Kontrollgruppe. Die Autoren folgerten, dass nach sieben bis zehn Jahren Follow-Up die PCa-spezifische Todesrate sehr gering und in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war.

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (2) identifizierte 182.000 Männer (50 bis 74 Jahre) in sieben europäischen Ländern. Diese Männer wurden randomisiert in eine Gruppe, der ein PSA-Test alle drei bis vier Jahre angeboten wurde und in eine Kontrollgruppe, die nicht gescreent wurde. Die Kernaltersgruppe dieser Studie umfasste 162.243 Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren. Der primäre Endpunkt war die PCa-spezifische Todesrate. In der Screening-Gruppe haben 82% der Männer mindestens einen PSA-Test akzeptiert. Während eines mittleren Follow-Up von neun Jahren betrug die kumulative Inzidenz von entdeckten PCa 8,2% in der Screening-Gruppe und 4,8% in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis der PCa-Todesrate im Screening-Arm verglichen mit dem Kontrollarm betrug 0,80 (95% CI 0,65-0,98, p = 0,04). Die absolute Risikodifferenz betrug 0,71 Verstorbene pro 1.000 Männer. Das bedeutet, dass 1.410 Männer gescreent und 48 zusätzliche Personen mit PCa behandelt werden müssen, um einen PCa-bedingten 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 PCa-bedingten Todesrate von 0,73 (95% CI, 0,56 - 0,90). Es wurde gefolgert, dass das PSA-basierte Screening die PCa-spezifische Todesrate um 20% reduziert, aber mit einem hohen Risiko der Überdiagnose verbunden war.

Diese diskrepanten Ergebnisse lassen sich wie folgt erklären: In der US-Studie ist nach einem mittleren Verlauf von sieben Jahren kein Unterschied in der gescreenten Gruppe vs. der nicht gescreenten in Hinblick auf die PCa-bedingte Mortalität erkennbar. Dies überrascht nicht: 44% der Patienten kannten vor Beginn der Studie ihren PSA-Wert, so dass damit das PSA-Screening verwässert wird. Zusätzlich haben 52% der Patienten der Kontrollgruppe auch ein- oder mehrmals ihren PSA-Wert prüfen lassen vs. nur 85% in der gescreenten Gruppe. Somit wird ein möglicher Effekt des PSA-Screening auch hierdurch minimiert. Schließlich beträgt 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. In der ERSPC bestätigt sich: Nach sieben Jahren sieht man noch keinen Unterschied der PCa-bedingten Mortalität, wohl aber nach neun Jahren, (20%ige Reduktion der Mortalität). Die Rate derer mit positivem Knochenszintigramm lag in der gescreenten Gruppe um 41 % niedriger als in der Kontrollgruppe, so dass nach weiterem Verlauf noch größere Unterschiede in Hinblick auf die Mortalität erwartet werden können. Beide Studien zeigen, dass auch unter 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 PCa-bedingte Mortalität noch nicht zu erkennen wäre. Ob dies aber endgültig bei diesem Altersbereich als Grenze bleibt, kann man u. U. erst festlegen, wenn ein weiteres Follow-Up von 15 oder 20 Jahren einer solchen Screening-Studie vorliegt.

Serum-und Urinmarker: Der wichtigste Punkt beim PSA ist das auf dem AUA vorgestellte „Best Practice Statement: Update 2009“: Dieses Update aktualisiert die Empfehlungen aus dem Jahr 2000. Als Kernaussage formuliert es das Absenken des Alters, zu dem mit der PSA-basierten Früherkennung begonnen werden sollte, auf 40 Jahre. Weiterhin wird ein fester PSA-Wert als Indikator zur Biopsie nicht mehr empfohlen. Die Indikation zur Biopsie sollte basieren auf PSA und rektaler Untersuchung, aber auch auf Alter, %fPSA, PSA-Velocity, Familienanamnese oder Biopsieanamnese, also auf individualisierter Basis. Zunehmend rückt der Urinmarker Prostate Cancer Antigen 3 (PCa3) in den Blickpunkt. Eine europäische Arbeitsgruppe zeigte eine Verbesserung der Spezifität von PCa3 im Vergleich zu PSA und %fPSA bei Patienten, die einer Erstbiopsie unterzogen wurden (#1816). Die Kombination von PCa3 mit weiteren klinischen Variablen erhöht die Genauigkeit prädiktiver Modelle zur Vorhersage des Bx-Ergebnisses (#2243). Weitere Studien zeigten eine Korrelation von PCa3 zum PCa-Volumen (#2127) und zum Vorliegen des pathologisch insignifikanten PCa (#155).

Prostatabiopsie: Unter zunehmendem Einfluss von fokalen Therapieoptionen stellt die präzise Voraussage eines einseitig organbegrenzten PCa eine weiterhin hohe Herausforderung dar. Die Prostatabiopsie – auch mit erweiterten Biopsieschemata ≥ 12 Zylindern – ist sicher ungeeignet, unifokale PCa vorherzusagen (#275, #1687). Nur 20% (#492) bis 33% (#153) aller einseitig positiven Biopsien zeigten nach RRP einen pathologisch einseitigen Tumor. Auch eine 24-Zylinder-Biopsie (#282) zeigte nur einen positiv-prädiktiven Wert von 22,6% zur Vorhersage eines einseitigen PCa. Ergänzend bestätigt sich ein beständiges Upgrading des Gleason Scores in Patienten von Biopsie zum RRP-Präparat von Gleason-Summe 6 auf \geq Gleason-Summe 7 in 31 bis 50%. (#489, #1685) Dies stellt das Konzept der fokalen oder hemiblatischen Therapieoption deutlich in Frage.

Die **Aktive Überwachung (AÜ)** stellt weiterhin eine Therapieoption dar, bei der aber Eingangs- und Verlaufsp Parameter sorgfältiger individueller Prüfung bedürfen, und die – soll die Sicherheit der Aktiven Überwachung den Patienten nicht gefährden – nur hoch selektionierten Patienten angeboten werden sollte. So zeigte sich nach den sehr strengen Empfehlungen für

den Einschluss in ein AÜ-Protokoll von Carter et al. und van den Bergh et al., dass nur 7 bis 9% aller Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. Nach RRP fand sich eine Fehlklassifikation dieser Patienten in 28 bis 52% (#493, #1685). Das Monitoring unter der AÜ ist sowohl durch einen Wechsel des Biopsie-Gleason-Grades (#495) als auch durch die Unzulänglichkeit des PSA-Wertes zum Monitoring (#496) gekennzeichnet. Dennoch kann eine AÜ ohne eine mindestens jährliche Kontrollbiopsie nicht empfohlen werden (#1686). Ebenso finden sich bedenkliche Unterschiede in der Sorgfalt und Compliance zu den Leitlinien der AÜ (#499), wenn Patienten außerhalb standardisierter Protokolle behandelt werden. Klotz et al (#1682) zeigten an 453 Patienten eine insgesamt niedrige PCa-spezifische Mortalität, allerdings auch eine Risikogruppe von Patienten, (PSA-DT drei Jahre, Bx-Progression auf Gleason-Grad 4+3), die nach definitiver Therapie in 52% ein Rezidiv erlitten. Die PRIAS-Studie zeigte in 151 Patienten mit einem Follow-up >1 Jahr eine Bx-Progression auf Gleason-Grad > 6 oder > 2 positive Stanzten in 22% aller Fälle. Nach 2 Jahren waren 26% aller Männer in eine aktive Therapie gewechselt (#1683).

Das **Hochrisiko-PCa** (Gleason-Grad 8 bis 10, T3, PSA >20 ng/ml) wird mit weiter zunehmender Tendenz der operativen Therapie (offen oder da-Vinci-roboterassistiert) unterzogen. Dies kann durch die aktualisierte Datenlage gerechtfertigt werden. Das PCa-spezifische Überleben beträgt bis zu 68 bis 90% nach zehn bis 15 Jahren (#166, #763). Nach operativer Therapie des Hochrisiko-PCa findet sich in 34 bis 36% ein pT2-PCa (#763, #813). Besonders Patienten mit einem Bx-Gleason-Score <8 bei klinischem Stadium T3 und PSA >20ng/ml zeigen biochemische Rezidivfreiheit in bis zu 80% (#813, #756). Eine extendierte Lymphadenektomie sollte bei der RP durchgeführt werden (#811) Die Effektivität der RRP wird durch multimodale Tx-Konzepte (adjuvante RTx) erhöht (#1279).

Therapie des metastasierten PCa: Die intermittierende Androgenblockade (IAB) wurde mit der kontinuierlichen Androgenblockade (CAB) verglichen. Zwei Phase-III-Studien (#645, #646) demonstrierten vergleichbare Effektivität der IAB zur CAB bezüglich progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Je niedriger der PSA-Wert nach induktiver Hormontherapie absinkt, desto länger können Patienten in der Therapiepause verbleiben. Beim metastasierten PCa stellen Bisphosphonate eine effektive Maßnahme dar, ossäre Komplikationen des fortgeschrittenen PCa zu vermeiden (#825).