

Literatur des Monats Oktober 2010

Mortalitätsraten der randomisierten, populationsbasierten Prostatakarzinom Screening Studie aus Göteborg

Autor: Jonas Hugosson et al, Lancet Oncology 2010, August; 11(8) 725-32

Hintergrund: Das Prostatakarzinom zählt zu den führenden krebisbedingten Todesursachen männlicher Patienten in der westlichen Welt. Eine Strategie, die Sterblichkeit zu senken, ist das Prostatakarzinom-Screening durch Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA). Jedoch werden Ausmaß und Nutzen solcher Screening-Maßnahmen weiterhin kritisch diskutiert.

Methoden: Im Dezember 1994 wurden 20.000 Männer, die zwischen 1930 und 1944 geboren wurden, zufällig durch eine Computer-Randomisierung 1:1 in entweder eine Screening-Gruppe (zweijährlicher PSA-Test, N=10.000) oder eine Kontrollgruppe ohne Aufforderung zum Screening (N=10.000) randomisiert. Männer in der Screening-Gruppe wurden zur Screening-Untersuchung aufgefordert bis zu einem oberen Alterslimit (median 69 Jahre, Range 67 – 71 Jahre). Männern mit einem erhöhten PSA-Wert wurden weitere diagnostische Maßnahmen wie die digital-rektale Untersuchung oder aber eine Prostatabiopsie empfohlen. Der primäre Endpunkt der Studie war die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit, analysiert nach einem Intention-to-screen Prinzip. Die Studie läuft weiterhin für Männer, die bisher nicht das obere Alterslimit erreicht haben. Dieses ist die erste geplante Berichterstattung der kumulativen Prostatakarzinominzidenz sowie Mortalität, kalkuliert bis zum 31.12.2008. Diese Studie ist registriert als eine internationale standardisierte, randomisierte kontrollierte Studie (ISRCTN54449243).

Ergebnisse: In jeder Gruppe wurden 48 Männer von der Analyse ausgeschlossen aufgrund von Tod, Emigration oder prävalentem Prostatakarzinom. Von den Männern der Screening-Gruppe nahmen 7.578 (76 % von 9.952) Männer mindestens an einer Screening-Runde teil. Während eines mittleren Follow-up von 14 Jahren wurde bei 1.138 Männern in der Screening-Gruppe sowie 718 Männern in der Kontrollgruppe ein Prostatakarzinom diagnostiziert, was in eine kumulative Prostatakarzinominzidenz von 12,7 % in der Screening-Gruppe und 8,2 % in der Kontrollgruppe resultiert (hazard ratio 1.64; 95 % CI 1,50 – 1,80; P<0,001). Die absolute kumulative Risikoreduktion, an einem Prostatakarzinom nach 14 Jahren zu versterben, war 0,40 % (95 % CI 0,17 – 0,64), von 0,90 % in der Kontrollgruppe bis 0,50 % in der Screening-Gruppe. Das relative Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben betrug 0,56 % (95 % CI 0,39 – 0,83; P=0,002) im Vergleich der Screening- zur Kontrollgruppe. Das relative Prostatakarzinomversterberisiko für Screening-Teilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug 0,44 (95 % CI 0,28 – 0,68; P=0,0002). Insgesamt mussten 293 Männer (95 % CI 177 – 799) zum Screening eingeladen und 12 Karzinome entdeckt werden, um einen Prostatakarzinomtod zu vermeiden.

Interpretation: Diese Studie zeigt eine Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität um nahezu die Hälfte nach 14 Jahren. Jedoch ist das Risiko der Überdiagnose substanziell. Die Anzahl der Männer, die diagnostiziert werden müssen (numbers needed to treat) liegt in ei-

nem vergleichbar hohen Bereich wie beim Mammakarzinomscreening. Der Benefit des Prostatakarzinom-Screening ist vergleichbar mit dem anderer Screening-Programme.

Kommentar: Wir haben die aktuellen Ergebnisse der prospektiv randomisierten Screening-Studie aus Göteborg als Publikation des Monats ausgewählt, da hier mit einer qualitativ hochwertigen Studie ermutigende Evidenz zum Nutzen des PSA basierten Prostatakarzinom-Screenings beigetragen wird.

Nach Veröffentlichung der beiden großen amerikanischen (PLCO) sowie europäischen (ERSPC) Screening-Studien im New England Journal of Medicine 2009 steht das Screening erneut im Mittelpunkt einer kontroversen Diskussion. Während in der von Gerald Andriole et al publizierten amerikanischen PLCO Studie mit 76.693 Teilnehmern im Verlauf von sieben bis zehn Jahren keine Reduktion der karzinomspezifischen Mortalität der Screening-Gruppe gezeigt werden konnte, zeigte die prospektiv randomisierte europäische ERSPC-Studie (N=162.243) eine Mortalitätsreduktion von 20 %, kontaminationsbereinigt sogar von ca. 30%. Somit stehen sich die Aussagen zwei prospektiv randomisierter Studien diskrepant gegenüber. Die daraufhin erfolgten vertieften Analysen beider Studien machten ein zu kurzes Follow-up, Kontamination in den Kontrollgruppen sowie fehlende Compliance in den Screening-Armen als wesentliche Ursachen der verschiedenen Studienergebnisse aus. Trotz der signifikanten Mortalitätsreduktion in der europäischen Screening-Gruppe wurde bilanziert, dass der hohe Aufwand von 1400 Teilnehmern, die mit dem PSA-Wert getestet werden müssen, sowie 48 Behandlungen, die bei gesichertem Prostatakarzinom durchgeführt werden müssen, um ein Leben zu retten, den serienmäßigen Einsatz des PSA-Screenings nicht rechtfertigen. Diese Schlussfolgerung ist zur Beschreibung des schlussendlichen Mortalitätsbenefit jedoch irreführend hoch und zurzeit unzulässig, da 1. das Ausmaß eines Benefit erst nach 10 – 15 Jahren zu bestimmen ist, 2. die Metastasierung um 41 % reduziert wurde und 3. in der Kontrollgruppe erst 326 Männer von über 1000 erwarteten verstorben sind sowie 4. bei den Behandlungen auch die Männer eingeschlossen werden mussten, die keine Therapie (bis zu 30 % active Surveillance) erhielten.

Ermutigend sind die Ergebnisse der aktuell diskutierten Screening-Studie aus Göteborg. Im Vergleich zur ERSPC- und zur PLCO-Studie (relatives Risiko 0,8 bzw. 1,0) zeigt sich in der Göteborg-Studie ein relatives Risiko von 0,56, was einer Risikoreduktion um 40 % entspricht. Dieser deutliche Vorteil ist auf unterschiedliche Details im Screening-Design und in der Studienqualität zurückzuführen:

Zum einen liegt das Alter der in der Göteborg-Studie einbezogenen Teilnehmer im Median bei 56 Jahren und damit deutlich jünger als in den Vergleichsstudien. Darüber hinaus unterscheidet sich die Göteborg-Studie bezüglich der Biopsieindikation. Hier wurde schon bei sehr frühen PSA-Werten biopsiert (PSA-Wert von 2,5 – 3,9 ng/ml), ein Tastbefund oder eine TRUS-Untersuchung wurden nicht empfohlen. Das Screening-Intervall unterschied sich ebenfalls in der Göteborg-Studie und betrug hier zwei Jahre versus vier Jahre im ERSPC-Protokoll und jährlich im PLCO-Trial. Entscheidend für die Qualität der Göteborg-Studie ist, dass nur 3 % der Patienten im Kontrollarm vorher ihren PSA-Wert wussten, im Vergleich zur PLCO-Studie, wo schon 44 % der Männer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der Kontroll-Gruppe ihren PSA- Wert kannten. Als weiterer Punkt zeigt sich, dass im Falle einer Biopsieindikation in der Göteborg-Studie in bis zu 93 % tatsächlich eine Biopsie erfolgte, vergleichsweise wurde im PLCO-Trial nur bei 30 – 40 % der Männer tatsächlich eine Biopsie bei Karzinomverdacht durchgeführt. Als entscheidender Unterschied ist die Dauer der Verlaufsbeobachtung zu nennen. Das mediane Follow-up der Göteborg-Studie lag bei 14 Jahren. Insgesamt hatten 76 % der Männer ein Follow-up von 14 Jahren und länger erreicht. In den Nelson-Aalen Überlebensanalysen ist zu beobachten, dass die Schere der Mortalität im Vergleich zwischen Screening-Arm und Kontrollgruppe nach zehn Jahren auseinander geht. Während die PLCO-Studie diese zehn Jahre gerade erreicht und die Überlebenskurven bis dahin nahezu

parallel verlaufen, zeigt sich in der Göteborg-Studie ausgeprägter als im ERSPC-Protokoll, das die Überlebensarme mit weiterem Follow-up auseinanderweichen.

Als **Schlussfolgerung** aus dem Göteborg-Trial werden folgende Zahlen abgeleitet: Die Anzahl von Patienten, die einem Screening unterzogen werden müssen, betrug hier 293 (im Vergleich zu 1400 Teilnehmern in der Interims-Analyse des ERSPC-Protokolls), 12 Patienten mussten diagnostiziert um einen prostatakarzinomspezifischen Tod zu vermeiden. Diese zwölf Patienten, die diagnostiziert / behandelt werden müssen, um einen Prostatakarzinomtod zu verhindern, implizieren zwar immer noch Übertherapie, jedoch in einem deutlich akzeptableren Rahmen als die Schlussfolgerungen der Interims-Analysen des ERSPC-Trials zulassen (48 Teilnehmer). Diese Zahl wird zudem auch dadurch relativiert, dass auch in der Göteborg-Studie ein Drittel der diagnostizierten Karzinome tatsächlich gar nicht behandelt sondern durch eine aktive Überwachung verfolgt wurden. Nur 50% der Teilnehmer beider Arme wurden in kurativer Intention primär behandelt (Prostatektomie oder Strahlentherapie)

Die Zahlen für das Prostatakarzinom-Screening lassen sich zusammenfassend hervorragend mit staatlich anerkannten Screening-Programmen wie dem Mammographie-Screening für das Mammakarzinom vergleichen. Hier beträgt die Anzahl der Patienten, die gescreent werden müssen 377, die Anzahl der Frauen, die diagnostiziert / behandelt werden müssen liegt hier bei 10.