

Zusammenfassung wichtiger Prostatakarzinom-Ergebnisse, die zum AUA-Kongress 2010 präsentiert wurden

Für Sie haben wir als Literatur des Monats Juni ein Resümee der wichtigsten Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, die zum diesjährigen Kongress der American Urological Association (AUA) in San Francisco vorgestellt wurden, zusammengestellt. Vom 29. Mai bis zum 3. Juni 2010 wurde das PCa auf mehr als 200 Postern, Vorträgen, State-of-the-art-Lectures und Kursen thematisiert.

Erstmals wurde anstatt eines Abstract-Bandes des Journal of Urology eine Abstract-CD zur Verfügung gestellt. Zusätzlich können die Abstracts unter jurology.com/meetingprogram nachgelesen werden, bitte über die Suchzeile oben rechts die entsprechende Nummer (#....) eingeben.

Zusammenfassung wichtiger Prostatakarzinom-Ergebnisse, die zum AUA-Kongress 2010 präsentiert wurden

Früherkennung / Screening / Natürlicher Krankheitsverlauf: Eine sich immer deutlicher abzeichnende Entwicklung ist die frühere PSA-Bestimmung, beispielsweise in der Altersgruppe ab 40 Jahren, um insbesondere therapiebedürftige PCa zu identifizieren. Lilja et al demonstrierten anhand von 159 PCa-Patienten und 459 Kontrollpatienten aus dem Malmö Preventive Project, dass bereits eine PSA-Bestimmung im Alter von 44 bis 50 Jahren die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung nach einem medianen Zeitintervall von 22 Jahren vorhersagen kann. Ein sehr niedriges Risiko der Metastasierung (<0,6%) fand sich bei den Patienten, bei denen der PSA-Wert unter dem Median der Kohorte (<0,65ng/ml) war (#1725). Kombinationen von Markern wie PSA mit hK2, intaktem PSA und PCA3 waren besser in der Lage, das Biopsieergebnis in einer ERSPC-Subgruppe vorherzusagen als PSA allein und dürften künftig in der klinischen Routine eine wesentliche Rolle spielen (#2124).

Zahlreiche Studien untersuchten den Urinmarker PCA3. Hierbei zeigte sich, dass PCA3 insbesondere im niedrigen (<4ng/ml) und mittleren (4 bis 10ng/ml) PSA-Bereich, aber auch in einer Erst- und Zweitbiopsie, besser als PSA oder %fPSA mit dem Biopsieergebnis korrelierte (#2155, #2048). Auch PCA3-basierte Nomogramme konnten erfolgreich validiert werden (#1738, # 2119, #2156), so dass der PCA3-Test seine Bedeutung in der Diagnostik weiter bestätigt.

Herkommer et al untersuchten in einer Kohorte von 6.968 Männern mit sporadischen, 2.509 mit familiären oder 872 mit einem hereditären PCa das progressionsfreie (PFS), PCa-spezifische (CSS) und Gesamtüberleben (OS) nach lokaler Therapie. Hierbei fanden sich ein signifikant besseres PFS, CSS und OS bei sporadischen im Vergleich zu familiären oder hereditären PCa. Insbesondere hereditäre PCa zeigten ein signifikant aggressiveres Krankheitsverhalten. Die sich hieraus ableitende Hypothese, dass Patienten mit familiärer Belastung noch früher und intensiver gescreent werden sollten, ist naheliegend, die Antwort darauf bleibt aber (noch) offen (#286).

Auch über die Vorteile und Risiken der Aktiven Überwachung (AS) / der verzögerten Therapieinitiation wurde zum Teil kontrovers diskutiert. Immer wieder bestätigt sich das signifikante Upgrading des Gleason-Grades in bis zu 43% (#148, #2036, #2037, #2034) zwischen Biopsie und RRP-Präparat, welches die Einschlusskriterien in ein AS-Programm erschwert. Auch die Wahrscheinlichkeit eines pathologisch einseitigen Tumors bei unilateral positiver Biopsie bestätigt sich nur in maximal 20% (#148, #138), was insbesondere für fokale und hemiablativ Therapien eine ernste Beeinträchtigung des kurativen Ansatzes bedeutet. Die Arbeitsgruppe um Eastham (#2033) betonte die Notwendigkeit einer Kontrollbiopsie nach initialem PCa-Nachweis vor Einschluss in die AS. Grundlage ist die deutlich höhere Wahrscheinlichkeit von 71%, fünf Jahre nach Beginn der AS noch den Kriterien der AS zu entsprechen, wenn die Kontrollbiopsie tumorfrei ist, als wenn diese erneuten Tumornachweis zeigt (45%).

Bezüglich der onkologischen Sicherheit der verzögerten Therapieinitiation betonten Carvahal et al (#287), dass auch Patienten, die nach D'Amico ein Low-Risk-PCa hatten, bei einem größer als sechsmonatigen Intervall zwischen Diagnose und Operation eine signifikant höhere Rezidivrate und aggressivere Tumoren aufwiesen als solche, die sich unverzüglich zur Therapie entschlossen. Konträr dazu zeigten Trock et al., dass die im Median zwei Jahre verzögerte RRP bei Patienten mit Niedrigrisikokonstellation, die sich zunächst zur AS entschlossen, vergleichbare pathologische Ergebnisse aufwiesen wie Patienten nach sofortiger RRP (#1062). Vergleichbare Ergebnisse liefern van den Bergh et al in einer europäischen Kohorte von screening-detektierten Low-Risk-PCa im Vergleich von sofortiger vs. verzögerter Therapie nach einer mittleren Nachsorge von 4,7 Jahren an, ebenso Whitson et al (#2032). Diese diskrepanten Daten zeigen, dass – bezogen auf den langen natürlichen Krankheitsverlauf des früh erkannten PCa – die verzögerte Therapie / AS nicht mit letzter Sicherheit als risikoarme Therapieoption gewertet werden kann (#124); insbesondere, da der Beobachtungszeitraum für eine valide Aussage noch zu kurz ist. Darüber hinaus stellt die AS im Vergleich zur operativen Therapie eine langfristig teurere Therapie dar, in einem Beobachtungszeitraum ab vier Jahren überstiegen die therapieassoziierten Kosten bei AS-Patienten die Kosten der operativen Therapie (#1745).

Das PCa-spezifische und Gesamtüberleben nach definitiver Therapie in der PSA-Ära verglichen Stephenson et al. aus der Cleveland Clinic. Sie zeigten an 6.493 RRP-, 2.260 RTx- und 1.719 BT-Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der RRP-Patienten verglichen mit RTx- und BT-Patienten nach Adjustierung von PSA, Bx-Gleason-Score, Ethnizität, Alter, klinischem Stadium und Comorbidität sowie einen signifikant höheren Einsatz der antiandrogenen Therapie bei den strahlentherapeutischen Therapievarianten (#285). Die reifsten Langzeitdaten der operativen Therapie wurden von Lewinshtein et al vorgestellt. Sie präsentierten ein 30-Jahres-PCa-spezifisches und Gesamtüberleben von 76% und 45% bei 1.004 Patienten, die größtenteils vor der PSA-Ära (1954 bis 1997) operiert wurden, und belegen die Langzeiteffektivität der operativen Therapie (#585).

Die Arbeitsgruppe des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers betonte die entscheidende Bedeutung der operativen Erfahrung bzgl. Kontinenz, erektiler Funktion und Rezidivfreiheit nach RRP und folgerte, dass Patienten in Zentren mit höchster operativer Expertise ein besseres Ergebnis erwarten dürfen (#596). Dies gilt auch und besonders für die Salvage-RRP nach vorangegangener Radiatio. Auch diese kann in Zentren mit hoher Erfahrung mit niedriger Morbidität und akzeptablem funktionellen Ergebnis durchgeführt werden (#589).

Nach wie vor intensiv thematisiert wird die R1-Situation: Große SEER-Datenauswertungen zeigten ein 2,9-fach erhöhtes Risiko für eine PCa-spezifische Mortalität bei R1-Patienten, so dass nach wie vor die R0-Situation angestrebt werden muss (#127), soll eine adjuvante Therapie vermieden werden. Dennoch zeichnet sich auch hier eine differenzierte Risikostratifizierung ab: So zeigt sich, dass der Gleason-Grad am Absetzungsrand ein unabhängiger Prädiktor für die Rezidivfreiheit ist. Wenn der Gleason-Score < 7 und die Länge des Absetzungsrandes ≤ 3 mm ist, war das Risiko eines PSA-Rezidivs bei 108 Patienten mit pT3a-PCa deutlich niedriger als im umgekehrten Falle, so dass solche Patienten nicht immer einer adjuvanten RTx bedürfen (#126). Umgekehrt zeigen australische Daten an 313 R1-Patienten, dass die Rezidivrate bei einem Gleason-Grad 4/5 am Margin signifikant erhöht ist, so dass hier die adjuvante Therapie eher indiziert sein kann (#300). Vergleichbar dazu zeigten Briganti (#1557), dass im Falle von pT2-Karzinomen das progressionsfreie Überleben nach RRP bei R1-Gleason-6-PCa vergleichbar dem von R0-Gleason-6-PCa war. War der Gleason-Score in R1-Pats aber ≥ 7 , war das progressionsfreie Überleben zu Ungunsten der R1-Patienten verändert. Dies bestätigt, dass der Gleason-Grad am Absetzungsrand in R1-Patienten in der Frage einer adjuvanten Therapie bedeutungsvoll ist.

Das lokal fortgeschrittene PCa: Eine Phase-III-Studie belegt, dass eine vorangegangene lokale Therapie (RRP, RTx) bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine signifikante Reduktion an späteren Grad-1-bis-2-Komplikationen (20,6% vs. 40%) und Grad-3-Komplikationen (9,5 vs. 28,1%) ermöglicht. Auch wenn lokale Komplikationen auftraten, ereigneten sich dieses deutlich später (2,7 vs. 1,5 Jahre) als ohne vorangegangene lokale Therapie, was insgesamt die Lebensqualität günstig beeinflusst und den Wert einer lokalen Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem PCa bei einer multimodalen Therapie unterstreicht (#574). Im Falle eines T3/T4-N0M0 bestätigt sich die Wertigkeit der kombinierten ADT und RTx im Vergleich zur reinen ADT durch ein signifikant verbessertes PFS (61% vs. 8,5%) in einem Nachsorgeintervall von Median 67 Monaten (#577). Auch innerhalb der Hochrisikopatienten nach D'Amico (PSA > 20 ng/ml, Gleason ≥ 8 , T2c) zeigen sich bedeutungsvolle Unterschiede bzgl. des Therapieerfolges: Spahn et al präsentierten Daten einer europäischen Multicenterstudie, wonach Patienten mit nur einem Risikofaktor (PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Grad ≤ 7) ein signifikant besseres PFS und höhere Raten an pT2-Tumoren aufwiesen als solche mit zwei oder drei Risikofaktoren. Vor allem Patienten mit einem Risikofaktor profitieren von alleiniger lokaler Therapie, während Patienten mit zwei oder drei RF bei multimodalen Therapien weiter behandelt bzw. in Studien eingeschlossen werden sollten (#578). Bei 1.584 Hochrisikopatienten nach D'Amico fanden sich nach radikaler Prostatektomie in 34% pathologisch organbegrenzte PCa mit negativem Absetzungsrand. Diese Patientengruppe zeigte ein exzellentes karzinomspezifisches Überleben von 97,4% nach einem F/U von zehn Jahren (#2030). Der Wert der adjuvanten Bestrahlung bei Patienten mit Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasierung wurde von Briganti et al belegt: In einer Studie an 64 SVI+/LN+-Patienten mit adjuvanter RTx vs. 124 SVI+/LN+-Patienten ohne adjuvante RTx zeigte sich nach einem medianen Follow-Up von 7,9 Jahren ein signifikant besseres zehnjähriges PCa-spezifisches Überleben (94,7% vs Patients not treated with adjuvant RT had a 4.3 fold higher risk of dying from prostate cancer compared to patients treated without adjuvant RT (p=0.009).

Der mögliche Wert der Lymphknotendisektion im Rahmen der RRP wurde kontrovers dargestellt. Die Gruppe um Scardino demonstrierte anhand einer kontemporären Serie von 427 Patienten positive LN im Bereich der Fossa obturatoria, Iliaca externa und hypogastrica von 37%, 60% und 49%. Sie wie auch andere plädieren sie daher für den Fall einer durchzuführenden PLND stets für eine komplette LND (#1949, #393). Unterstützt wird dies durch die Beobachtung, dass möglicherweise im Falle einer sehr geringen Metastasenlast in den Lymphknoten ein kurativer Ansatz dennoch möglich erscheint. So zeigten von Bodman et al, dass Patienten, bei denen nur eine Mikrometastase nachgewiesen wurde und deren Gleason-Grad im Prostatektomiepräparat maximal 7 war, zu einem signifikant höheren Prozentsatz (79%) über zwei Jahre PSA-rezidivfrei blieben als solche Patienten mit mehr als zwei positiven Lymphknoten und einen Gleason-Grad ≥ 8 . Die LA wird im Rahmen einer roboter-assistierten Prostatektomie (RALP) oft vernachlässigt. So war bei RALP-Patienten die Rate der Lymphadenektomie im Vergleich zur offenen OP bei gleichem Tumorstadium bedenklicherweise 5-fach niedriger (#128). Shaw et al forderten aufgrund einer Serie von 118 Standard-RRP und 150 RALP, dass die erweiterte LA auch bei einer RALP durchgeführt werden muss (#396). Insgesamt wird die Lernkurve, die zum Erreichen einer operativen Qualität (gemessen an Margin-Status und der Frühkontinenz) eines erfahrenen offenen Operateurs notwendig ist, mit etwa 150 durchgeführten Operationen erreicht (#593). Erfreulicherweise aber belegen Daten aus dem CapSURE-Programm, dass die Lebensqualität nach RALP und offener RRP vergleichbar gut ist (# 592).