

Literatur des Monats Juni 2011

Highlights der AUA (Tagung der American Urological Association) in Washington

Über 400 Poster, Vorträge, „State of the art lectures“ und Kurse beschäftigten sich auch dieses Jahr auf der AUA wieder mit dem Thema Prostatakarzinom. Die wichtigsten Aspekte für die Diagnostik und Therapie werden in dieser Übersicht zusammengefasst. Es wurde dabei auf eine möglichst praxisrelevante Auswahl der Themen geachtet, so dass vorwiegend Arbeiten vorgestellt werden, die die Ergebnisse großer Studien aufgreifen oder sich mit verfügbaren Markern beschäftigen. Dennoch bleibt die Auswahl einer gewissen Subjektivität unterlegen. Der gesamte Kongressbeitrag kann im Internet unter der folgenden Webseite nachgeschlagen werden: <http://www.aa2011.org/abstracts/abstracts.cfm>. Bitte kopieren Sie hierzu die genannte Webadresse in die Adresszeile Ihres Webbrowsers und geben die jeweilige Abstractnummer in die Suchzeile.

Diagnostik / Marker: Als neuer komplementärer Marker in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist eine der Isoformen des freien PSA, das -2proPSA, mehrfach präsentiert worden. Es wurde in mehreren Arbeiten gezeigt, dass durch den Einsatz des -2proPSA insbesondere die Spezifität für das Prostata-Ca gegenüber Gesamt-PSA und freiem PSA signifikant verbessert werden kann. So untersuchten Nava et al. (#2293) das -2proPSA am freien PSA (%proPSA) und der ProstateHealthIndex ($=-2pPSA/fPSA * \sqrt{tPSA}$) in 289 Patienten mit Biopsie: Eine PCA-Detektionsrate von 37.7% wurde gefunden, in allen Patienten wurde PSA, %fPSA, -2proPSA bestimmt. Es zeigte sich, dass -2proPSA, %proPSA und PHI signifikant höher (<0.0001) und %fPSA signifikant niedriger (0.002) in Bx-pos. vs. Bx-neg. Patienten waren. Die AUC von %fPSA betrug 0.62, die des -2proPSA 0.61, die des %proPSA 0.77 und die des PHI 0.75. -2proPSA, %proPSA und PHI wiesen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf als PSA oder %fPSA. Die multivariate Analyse klinischer Variablen ohne -2proPSA-Derivative (Basismodell) war in der Vorhersage des Biopsieergebnisses weniger genau als das Basismodell mit -2proPSA-Derivativen.

Catalona et al. (#982) untersuchten in einer prospektiven, multizentrischen Studie an 234 Männern mit einem PSA von 2-4ng/ml und 658 Männern mit einem PSA von 4-10ng/ml, die einer Bx wg. suspektem PSA, PSAV, DER oder familiärer Belastung unterzogen wurden, die Werte für PSA, %fPSA, -2proPSA und PHI ($=-2pPSA/fPSA * \sqrt{tPSA}$) und verglichen die AUC von PHI in den Gruppen mit 2-4 bzw. 4-10ng/ml PSA. Die AUC von PHI im Kollektiv mit 2-4ng/ml war dabei 0.701 und im Kollektiv mit 4-10ng/ml PSA-Bereich bei 0.708. Die AUC von PHI war dabei signifikant höher (<0.001) als die des PSA (0.516) und des %fPSA (0.648). Die Autoren folgerten, dass -2proPSA und PHI in den relevanten PSA-Bereichen dem PSA und %fPSA überlegen sind. Auch bei Patienten, bei denen im Rahmen einer aktiven Überwachung -2proPSA und PHI bestimmt wurde, fand sich in denjenigen Patienten, die während der AS einen Tumorprogress erlebten, eine signifikante Korrelation zu -2proPSA- und PHI-Werten. Bei Patienten ohne Progression fand sich keine Korrelation zu -2proPSA und PHI. Die Autoren folgerten daraus, dass -2proPSA und PHI ggf. auch zum besseren biochemischen Monitoring von AS-Patienten geeignet sein könnte als PSA allein.

Der Urinmarker Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) findet ebenfalls immer weitere Verbreitung. Zahlreiche Abstracts betonen dessen Wertigkeit in der Diagnostik des PCA (#1909, #1908, #2320). Zusätzlich scheint sich eine wichtige Rolle des PCA3 für die Identifizierung von Patienten mit einem pathologisch nicht signifikanten PCA zu ergeben. Aupricht und Mitarbeiter (#187) fanden in einem multiinstitutionalen Datenset aus den USA und Europa, dass der mediane PCA3-Score in Patienten mit pathologisch insignifikanten PCA signifikant niedriger war als in pathologisch signifikanten, therapiebedürftigen PCA. Ein multivariablen Modell zur Vorhersage des insignifikanten PCA war signifikant genauer, wenn PCA3 mit einbezogen wurde, als ohne PCA3.

Therapie des Prostatakarzinoms: Das Hochrisiko-PCA: In Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zeigte die adjuvante Radiatio (aRT) im Vergleich zu einer frühen Salvage-Bestrahlung (sRT) ein besseres Therapieergebnis. Dieses konnte in einer multizentrischen Studie gezeigt werden, bei der Patienten RRP und aRT bzw. sRT erhielten (#706). Die Patienten wurden zwischen aRT und sRT gematcht und die biochemische Rezidivfreiheit in beiden Gruppen ermittelt. Nach medianem Follow-up von 76 Monaten fand sich eine signifikant höhere BCR-Freiheit im aRT-Patienten (2, 5 und 8 Jahres BCR-Freiheit von 95; 82,3 und 73.8%) im Vergleich zu sRT-Patienten (2, 5 und 8 Jahres BCR-Freiheit 85,4; 65,5 und 45.9%). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Kowalczyk et al. (#159). Sie vergleichen an SEER Daten die aRT mit der sRT in 772 Patienten die RRP + aRT vs. 920 RRP sRT, bezogen auf das Gesamtüberleben, PCA-spezifisches Überleben, Knochen“events“ und die Notwendigkeit der Hormontherapie. Dabei zeigte sich im Vergleich von aRT zur sRT ein besseres PCA-spezifisches Überleben (98,7 vs. 95.4, $p < 0.001$), besseres Gesamtüberleben (85.4 vs. 80.7%, $p = 0.011$), weniger Knochen“events“ (14.1 vs. 21.3%), aber eine höhere Anwendung von Htx. Ähnliche Ergebnisse dokumentieren Miocinovic et al. (#1469) in 277 RRP- und 613 RT-Patienten mit Hochrisikokonstellation: Nach medianem Follow-up von 92 Monaten für die RRP und 76 Monaten für die RTx-Kohorte fand sich ein PCA-spezifisches Überleben von 87% (RRP) und 85% (RT) bei ebenfalls vergleichbarem Gesamtüberleben. Allerdings wurde um den Faktor 3.4-mal häufiger eine (leitliniengeforderte) zusätzliche Hormontherapie angewandt. Weiterhin wurde nach RTx über ein doppelt so hohes Risiko eines Urothelkarzinoms der Harnblase (CaB) berichtet (#468): In einer Analyse aus 342.937 Patienten mit PCA (SEER-Database 1988-2007) wurde in 1987 Fällen ein CaB in der Folge diagnostiziert. Der kürzeste Zeitintervall zwischen PCA-Therapie und CaB-Diagnose fand sich nach Brachytherapie (im Mittel 48 Monate), am längsten nach RRP (im Mittel 76 Monate).

Im Vergleich zwischen RRP und RTx plus Hormonentzug fand sich in einer Studie der Mayo-Clinic (#886) ein vergleichbares 10-Jahres karzinomspezifisches Überleben in Hochrisikopatienten (92%); allerdings bei signifikant höherem Gesamtüberleben in der RRP-Gruppe (77%) vs. RTx/HTx (67%) und RTx allein (52%). Allerdings zeigte sich in Patienten, die kombiniert einer RTx und HTx unterzogen wurden, eine um über 50% höhere Gesamtmortalität als in der RRP-Gruppe. Diese Studie unterstreicht einerseits die Wertigkeit der RRP in Hochrisikopatienten, andererseits auch die Notwendigkeit einer kombinierten RTx/HTx.

Auch in Patienten mit präoperativ sichtbaren LK-Metastasen kann eine langfristige Tumorkontrolle durch eine RRP mit erweiterter Lymphadenektomie und adjuvanter Hormontherapie oder adjuvanter RTx erzielt werden (#892). Dabei fand sich eine 10-Jahres BCR-Freiheit von 52% in Patienten mit klinisch sichtbaren Metastasen vor der RRP im Vergleich zu 49% in Patienten ohne präoperativ sichtbare LK-Metastasen, so dass der Nachweis von moderaten LK-Vergrößerungen keine automatische Kontraindikation zur RRP sein sollte.

Vergleichbar gute Ergebnisse lieferten Brausi et al. (#904), die 74 klinischen T3-PCA nach RRP zum einen ein pT2-Stadium in 20% aller cT3-PCA nachwiesen. Zum anderen war ohne adjuvante Therapie eine 23%ige PSA-Negativität, ein 73%iges Gesamt- und 83,5%iges PCA-spezifisches Überleben nach 99 Monaten bei akzeptabler Morbidität nachzuweisen. An vergleichbaren Patienten bestätigten Miocinovic et al. (#885) ein pT2-Stadium in 28%, eine BCR-Freiheit, eine Metastasenfreiheit und ein Gesamtüberleben von 58%, 90% und 94%. Mitchell et al. (#339) fanden in 834 cT3-PCA pT2-PCA in 26%, das 20-Jahre PCA-spezifische Überleben betrug beachtliche 80%.

Hansen et al. (#1640) untersuchten die Sicherheit und Durchführbarkeit des Nerverhaltens in Patienten mit Hochrisikokonstellation (Bx-Gleason $\geq 4+4$). Dabei fand sich in 38% bzw. 35% aller Patienten ein beidseitig- bzw. einseitig pathologisch organbegrenztes PCA. Somit wäre in 73% aller Patienten eine beidseitig- oder einseitig nervschonende OP-Technik möglich, trotz genannter Risikokonstellation mit reduzierter Morbidität ohne die Radikalität der RRP zu beeinträchtigen.

Im Falle eines PSA-Rezidives ist der Zeitraum des Auftretens von Metastasen und die Zeit bis zum PCA-spezifischen Tod die relevantesten Endpunkte. Steuber et al. (#639) und Briganti et al. (899) belegten, dass der Zeitpunkt zwischen primärer OP und dem Auftreten des BCRs ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung von Metastasen und PCA-Versterben ist: Je später das BCR, desto höher die Wahrscheinlichkeit der Metastasenfreiheit bzw. des Gesamtüberlebens.

Wertigkeit der Lymphknotendisektion bei Hochrisikopatienten: Infolge der zunehmenden Evidenz der guten Ergebnisse der RRP in Hochrisikopatienten ist auch das Thema der Lymphknotendisektion im Blickpunkt. Zahlreiche Beiträge belegten das bessere onkologische Outcome und die höhere Anzahl entnommener LN für ein verbessertes Staging bei vergleichsweise geringer Morbidität (#1792) der Patienten, die einer erweiterten PLND unterzogen werden (#713, #291, #294, #298, #289, #474). Joineau zeigten in einer multiinstitutionalen Studienkohorte (291) von 1.316 konsekutiven HR-PCA (\geq cT3a or PSA >20 or Gleason ≥ 8) ein verbessertes Gesamtüberleben bei mehr als 20 entnommenen Lymphknoten. An dem gleichen Datensatz wurde die Bedeutung der Anzahl tumorpositiver Lymphknoten untersucht (294). Dabei fand sich eine LN+ Rate von 29%, wobei 19.2% aller Patienten 1-2 positive LN hatten und 9.7% ≥ 3 positive LN. aRT und aHT wurde in 22.3% und aHT alleine in 51.4% aller Patienten angewandt. Das 10y CSS in pN0 Pats betrug 91.1% in LN-negativen Patienten, 80.9% in LN+1-2 und 69.7% in LN+ ≥ 3 ($p < 0.001$). Waren 3 oder mehr LNs befallen, dann war das Risiko des PCA-spezifischen Todes fast doppelt so hoch (1.93-fach). Patienten mit 1-2 LN+ hatten ein CSS vergleichbar mit dem von pN0-Patienten. Mazzola et al. (#298) aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York konnten in einer vergleichbaren Analyse an 377 LN+ Patienten ebenfalls zeigen, dass 3 oder mehr positive LN die Prognose signifikant verschlechtern, andererseits aber 30% aller N+ „disease-free“ nach 10 Jahren bleiben. Insbesondere LN+ Patienten mit einem RRP Gleason < 8 und „low nodal invasion“ (≤ 2 LN+) weisen diese vergleichsweise günstige Prognose auf. Möglicherweise kann ein Teil LN-positiver Patienten auch langfristig geheilt werden (#640).

Auch die Arbeitsgruppe um Walsh und Carter verglichen BCR-Freiheit, Metastasenfreiheit und PCA-spezifisches Überleben bei Patienten, die einer Standard-PLND vs. EPLND unterzogen wurden (289). Sie beobachteten ein 5y BFS: 30.1% (EPLND) vs. 8.3% LPLND ($p = .05$), ein 10y MFS von 62.2% (EPLND) vs. 22.2% LPLND (0.035) und ein 10y CSS 83.6% (EPLND) vs. 52.6 (LPLND) und folgern, dass die EPLND ein besseres Outcome ermöglicht.

Wertigkeit der Lymphknotendisektion bei Niedrigrisikopatienten: In wirklichen Niedrigrisikopatienten (T1c Biopsie-Gleason 3+3, PSA unter 10ng/mL) scheint dagegen der Verzicht auf eine PLND keinen negativen Einfluss auf das Auftreten eines biochemischen Rezidives zu haben. Dies berichten Logan et al. (473) in einer Analyse von 211 Patienten, in denen nach einem Follow-up von 74 Monaten kein Unterschied im BCR in Patienten, ohne vs. mit PLND, beobachtet wurde.

Antiandrogene Therapie: Die antiandrogene Therapie wurde in zahlreichen Beiträgen berücksichtigt. Dabei standen sowohl potentielle Vorteile der ADT als auch potenzielle Risiken im Blickpunkt. Studer et al. präsentierten die Langzeitergebnisse der EORTC-30891-Studie, in der die Langzeitergebnisse der sofortigen vs. verzögerten (Einleitung bei Symptomen) ADT als alleinige Therapie in Patienten mit nicht-metastatischem (T0-T4 N0-N2 M0) Prostatakarzinom. Nach 12.9 Jahren medianem FU in 985 Patienten waren 269 PCA-spezifisch verstorben. Das Gesamtüberleben war in den Patienten, die einer sofortigen ADT unterzogen wurden moderat besser als in den Patienten, die einer verzögerten ADT unterzogen wurden. Die PCA-spezifische Mortalität dagegen war nach 10 Jahren vergleichbar (22.2% im „verzögerten ADT“ Arm, 21.0% im „sofortigen ADT“ Arm). Nach 10 Jahren benötigte nur etwa jeder zweite Patient im „verzögerten ADT“ Arm eine ADT. 30.8% aller Patienten im „verzögerten ADT“-Arm verstarben an anderen Gründen, ohne dass eine ADT eingeleitet werden musste. Insgesamt wurde eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, aber kein Unterschied in der PCA-spezifischen Mortalität, nachgewiesen.

Eine Phase III-Studie zur intermittierenden MAB vs. kontinuierlichen MAB (jeweils LHRH-Analogon + 200 mg Cyproteronacetat) wurde von einer multiinstitutionalen Gruppe aus Europa vorgestellt (#716, #893). 626 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastatischem PCA wurden nach Induktionstherapie und Abfall des PCA auf <4ng/ml bzw 20% des Ausgangswerts randomisiert. Im intermittierenden Arm fanden sich 136 PCA-spezifische Todesfälle gegenüber 109 im kontinuierlichen Arm (relatives Risiko: 1.27). Demgegenüber stand eine etwas höhere Mortalität durch kardiovaskuläre (68 vs. 62, RR 1.05) bzw. andere Ursachen (58 vs. 41, RR 1.38) im kontinuierlichen Arm. Die Autoren schlussfolgern, dass die intermittierende Therapie in der klinischen Praxis Anwendung finden sollte, da sie keine Verschlechterung des Überlebens oder der Lebensqualität bewirkt und gleichzeitig verbesserte Aktivität sowie verminderte Kosten ermöglicht. Auch nach operativer Therapie eines PCA und eintretendem biochemischen Rezidiv erweitert sich die Datenlage zugunsten der intermittierenden ADT. Sanchez-Salaz et al. (#351) berichteten entsprechend über 263 Patienten, die einer IAD nach lokaler Therapie unterzogen wurden. Das therapiefreie Intervall wurde nach Induktion begonnen, wenn PSA <4ng/ml betrug, die Hormontherapie wieder aufgenommen, wenn der PSA-Wert >20ng/ml war oder klinische Symptome auftraten. Der mediane Zeitraum von lokaler Therapie zur IAD betrug 29.2 Monate. Die Dauer des therapiefreien Intervalls nahm von 18.2 Monaten (erstes Intervall) zu 11.3 Monaten (fünftes Intervall) ab, um sich dann bis zum 11. Zyklus zu stabilisieren. 50 Patienten wurden im Verlauf hormonrefraktär, 16% aller Patienten verstarben PCA-spezifisch in einem medianen FU von 69 (65-145) Monaten. In den therapiefreien Intervallen wurde dabei eine signifikante Abnahme der Nebenwirkungen beobachtet.

Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die IAD eine Therapieoption ist, die nach lokaler Therapie gute Langzeitansprechraten mit geringer Nebenwirkungsrate aufweist, bei allerdings abnehmender Dauer des therapiefreien Intervalls. Unter dem Aspekt der Nebenwirkungen untersuchten auch Edahie et al. (#343) den Einfluss der ADT auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse (TE) in 58.466 nicht-metastatischen PCA-Patienten einer SEER-Datenbank. Dabei wurde ADT in Form medikamentöser oder chirurgischer Kastration berücksichtigt. Insgesamt fand sich mindestens ein TE in 15.950 Patienten, davon hatten 8.829 eine ADT und in 7.121 Patienten trat eine TE ohne begleitende ADT auf. Das Risiko eines

TEs war dabei um den Faktor 1.5 erhöht, wenn Patienten unter ADT waren. Die Autoren folgern, dass die ADT bei nicht-metastasierten Patienten (insbesondere mit niedrigem oder intermediärem Risiko) sorgfältig auf Indikation überprüft und Risikofaktoren für die TE identifiziert werden sollten. Im Falle adäquater Patientenselektion ist die ADT weiterhin eine Therapieoption mit vergleichsweise günstigem Risikoprofil. Breul et al. aus der Mayo-Clinic (#463) berichteten über die Assoziation kardiovaskulärer Morbidität (Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Blutungen, kongestives Herzversagen) oder kardiovaskulärer Mortalität in Patienten die einer ADT in Form von LHRH-Therapie oder Orchiektomie unterzogen wurden. Dabei wurden weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität (z. B. Alter, Diabetes, Hypertonus, Adipositas oder Nikotin-abusus) mit einbezogen. Von 869 Männern im Beobachtungszeitraum von 1983 bis 1997 wurden 311 Patienten einer ADT unterzogen. Das mediane F/U betrug 10.4 Jahre. Es wurden 121 Myokardinfarkte, 178 zerebrovaskuläre Blutungen, 211 Fälle von kongestivem Herzversagen und 132 Fälle kardiovaskulärer Mortalität beobachtet. Dabei war unter der Anwendung von LHRH-Agonisten das Risiko von Myokardinfarkten, zerebrovaskulären Blutungen und kardiovaskulärer Mortalität im Vergleich zur Orchiektomie reduziert; das Risiko des kongestiven Herzversagens moderat erhöht. Die Autoren folgerten, dass die Anwendung von ADT bei klinisch richtiger Indikationsstellung weiter gerechtfertigt sei.