

Literatur des Monats Juni 2012

Kongressbericht zum American Urological Association (AUA)-Meeting vom 19. bis 23. Mai 2012 in Atlanta

Die vorgestellten Studien sowie zusätzliche Beiträge können online auf der folgenden Webseite nachgelesen werden: <http://www.aa2012.org/abstracts/search.cfm>.

PSA-Empfehlung der USPSTF / Früherkennung / Marker: Zu den wichtigsten Ereignissen des AUA-Kongresses gehört die Empfehlung der United States Preventive Services Task Force (USPSTF), die sich gegen die Verwendung des PSA-Tests ausspricht, sowie die in mehreren Foren von namhaften Urologen und der AUA geäußerten Reaktionen auf diese Empfehlung. Die Arbeitsgruppe der USPSTF, die von der Verwendung des PSA-Tests abrät, umfasst unter anderem Pädiater, Internisten, Allgemeinmediziner und Epidemiologen, jedoch weder Urologen noch Onkologen. Die USPSTF hat ihre Ablehnung des PSA-Tests bereits im Oktober 2011 ausgesprochen. Aufgrund erheblichen Widerstands aus verschiedenen Richtungen sollte die Empfehlung einer pauschalen Ablehnung durch eine Ergänzung präzisiert werden. Dies wurde in der abschließenden Stellungnahme aber nicht formuliert. Renommierte Epidemiologen und Urologen äußerten Unverständnis über die aus ihrer Sicht offensichtliche Fehlinterpretation der gegenwärtigen Studien und die pauschale Ablehnung ohne Berücksichtigung von individuellen Faktoren wie der ethnischen Herkunft, des Alters oder der positiven Familienanamnese.

Sicher wird die USPSTF-Empfehlung nicht das letzte Wort in der sehr kontroversen PSA-Debatte sein. Dies wurde in der komplett besetzten „PSA-Townhall“-Sitzung offensichtlich: Auf die Frage des Vorsitzenden Dr. Thompson (San Antonio), wer die USPSTF-Empfehlung nicht unterstützen würde, hob die eindeutige Mehrheit der Teilnehmer die Hand. Die Anzahl der Teilnehmer, die die USPSTF-Empfehlung unterstützen, war vergleichsweise gering. Prof. Schröder als Initiator der European Randomized Study for Prostate Cancer (ERSPC-Studie) wies dabei auf die aktualisierten Ergebnisse der ERSPC hin, die deutlich bessere Daten zugunsten des Screenings erbracht haben als die initialen Daten aus dem Jahr 2009. Zu diesem Zeitpunkt war die Nachsorge noch lange nicht ausreichend, um den vollen Screening-Effekt sicher erkennen zu können. Die Patienten waren im Schnitt 63 Jahre alt und hatten eine Lebenserwartung von über 15 Jahren. Es müssten daher Nachsorgedaten von mindestens über 15 Jahre vorliegen, bevor eine definitive Antwort gegeben werden kann. Allerdings zeigt die neueste Auswertung der ERSPC immer weiter divergierende Überlebenskurven zwischen Screening- und Kontrollarm sowie eine 29%ige Reduktion der Mortalität. Ruth Etzioni vom Fred Hutchinson Cancer Research Center betonte, dass in jeder Screening-Studie der Vorteil im Screening-Arm mit der Zeit zunehmen würde. Aufgrund dieser Erfahrung ist zu erwarten, dass das zukünftige Bild – welches das Screening befürwortet – positiver sein wird als die gegenwärtige Literatur preisgibt. Demgegenüber blieb USPSTF-Sprecher Timothy Wilt bei der ablehnenden Haltung. Wenn es einen Vorteil gäbe, so sei dieser minimal. Es würden weniger als 1 von 1000 Männern profitieren, wohingegen die Nachteile deutlich und häufig seien. Dies rechtfertige die Grad D-Empfehlung, die sogar noch eine Verschärfung zur Grad C-Empfehlung zum PSA aus dem Jahr 2008 darstellt.

Konsens unter den Teilnehmern der PSA-Townhall-Sitzung war: Das PSA ist kein perfekter Marker, ein sinnvoller PSA-Gebrauch ist extrem schwierig und patientenspezifisch.

Dennoch stellt das PAS den zurzeit besten zur Verfügung stehenden Marker dar. Weiterhin dürfte eine pauschale Abkehr vom PSA im individuellen Patientenkontakt extrem schwierig sein.

Der urinbasierte PCA3-Test wurde erneut in mehreren Publikationen als vielversprechender Marker für die Früherkennung des Prostatakarzinoms (PCa) erwähnt. Aktuell hat der PCA3-Test die Zulassung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) erhalten, wobei der Schwellenwert auf 25 abgesenkt wurde. Die bisher größte Studie an 1.928 Männern, bei denen das PCA3 vor der Erstbiopsie bestimmt wurde, zeigte, dass das PCA3 besser als das PSA mit dem Biopsieergebnis korrelierte (PCA3, $p < 0.0001$; HGPCa, $p < 0.0001$). Der Einschluss von PCA3 in ein multivariates Modell verbesserte dessen prädiktive Genauigkeit von 0.744 auf 0.771 ($p = 0.01$) für den PCa-Nachweis und von 0.802 auf 0.816 ($p = 0.05$) für den HGPCa-Nachweis (#1208 Chevli et al.: *Urinary PCA 3 as a predictor for prostate cancer in a cohort of 1928 men undergoing initial prostate biopsy*).

Analoge Ergebnisse lieferten Ward et al. in 466 Rebiopsie-Patienten: Auch hier zeigte der PCA3-Test eine bessere Identifikation von biopsiepositiven vs. biopsienegativen Männern. So war das Risiko einer positiven Biopsie bei einem PCA3-Score von ≥ 25 4,6fach erhöht gegenüber einem PCA3-Score von < 25 . Auch hier bewährte sich die Verwendung des PCA3-Scores mit PSA und weiteren klinischen Daten in einem Nomogramm. Dessen prädiktive Genauigkeit war bei Verwendung des PCA3-Scores signifikant höher als ohne diesen (#1211 Ward et al.: *PROGENSA PCA3 Pivotal U.S. Clinical Study Confirms Utility for Predicting Repeat Biopsy Outcome*).

Chun et al. präsentierten mehrere PCA3-basierte Nomogramme separat für Initial- und Rebiopsie-Patienten und konnten belegen, dass diese biopsiespezifischen Nomogramme unter Verwendung des PCA3-Scores akkurat das Biopsieergebnis voraussagten (#1210 Chun et al.: *Biopsy-specific PCA3-based prostate biopsy nomograms are highly accurate*).

Die multizentrische Validierung des PCA3-Tests (880 Patienten an elf Testorten) belegte eine signifikant bessere Vorhersage des PCa, dabei sowohl des PCa als auch des Gleason 4/5-PCa, im Vergleich zum etablierten Risikokalkulator des Prostate Cancer Prevention Trial, wenn dieser ohne vs. mit PCA3 angewandt wurde (#2206 Wei et al.: *The NCI Early Detection Research Network (EDRN) Urinary PCA3 Validation Trial*).

Ein weiterer kommerziell erhältlicher Marker, das -2proPSA (p2PSA), konkurriert mit dem PCA3 um die Rolle des ergänzenden Analytes zur Erhöhung der Spezifität in der Biopsieentscheidung. In 222 Patienten, die einer Wiederholungsbiopsie unterzogen wurden (PCa-Detektionsrate: 71/222, 31,9%), waren -2proPSA, %p2PSA und der aus dem p2PSA abgeleitete Prostate Health Index (phi) signifikant höher ($p < 0.0001$) und %p2PSA niedriger in PCa-Patienten. %p2PSA (AUC: 72,5%) und phi (AUC: 67,2%) waren die besten Prädiktoren des Biopsieergebnisses. Bei einer Sensitivität von 90% und einem Cut-Off von 1,23 für %p2PSA betrug die Spezifität 40,4%. 153 Biopsien hätten vermieden werden können und nur sechs PCa wären übersehen worden. Für den phi wurde bei einer Sensitivität von 90% und einem Cut-Off von 28,8 eine Spezifität von 25,2% erreicht. Sechs PCa wären auch hier übersehen worden, allerdings kein PCa mit einem Gleason-Score von 7 oder höher (#2227 Lazzeri et al.: *Serum isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and PHI (prostate health index), are more accurate of reference standard test (PSA) in men scheduled for repeat biopsy*).

Lugezzani et al. verwendeten ebenfalls das -2proPSA und phi, um in 434 Patienten ein Nomogramm zu entwickeln, das zur Vorhersage des Biopsieergebnisses in Patienten mit einer initialen 18-22er Biopsie geeignet sein sollte. In ihrem Kollektiv wurden bei 179 Patienten (41,2%) PCa diagnostiziert. Phi erwies sich auch in dieser Studie als der informativste Prädiktor des PCa-Nachweises in der Biopsie (AUC: 74,5%; $p < 0.001$). Durch Einschluss des phi in ein multivariates Modell wurde dessen prädiktive Genauigkeit signifikant (von 75,6 auf 79%; $p < 0.001$) erhöht (#370 Lugezzani et al.: *Development and internal validation of a Prostate health index (PHI) based nomogram for predicting prostate cancer at initial biopsy*).

Beide Marker, PCA3 und -2proPSA, dürften in Zukunft eine immer größer werdende Rolle spielen, wobei bedacht werden muss, dass sie zurzeit nur als ergänzende Marker zum PSA überprüft worden sind.

PET-CT-Diagnostik: Salvage-Therapie (Lymphknotendissektion oder gezielte Radiatio) im Rezidivfall, nach primär kurativer Therapie basiert auf PET-CT-basierter Bildgebung. Mehrere Arbeitsgruppen analysierten den Stellenwert der PET-CT-Diagnostik im Rezidivfall, allerdings mit uneinheitlichen Tracern (18F-Cholin oder 11C-Cholin) und Ergebnissen: Idealerweise sollte eine Bildgebung mit dem histologischen Ergebnis korreliert werden. Tutolo et al. führten nach radikaler retropubischer Prostatektomie (RRP) und PSA-Rezidiv ein 11C-Cholin-PET und anschließend eine Salvage-Lymphknotendissektion durch. Dabei zeigte sich: Ein singulär positiver Befund im PET-CT entspricht nur in 19% aller Fälle einer singulären Metastase, während sich in 34% multiple Metastasen außerhalb des im PET-CT angezeigten Bereiches befanden, so dass die Wertigkeit der PET-CT in dieser Situation als niedrig einzustufen ist (#178 Tutolo et al.: *A single spot at [(11)C]choline-PET/CT scan is not predictive of a single, isolated nodal metastasis at final pathology. Implications for salvage treatments*).

Übereinstimmend dazu berichteten Tilki et al., dass die Sensitivität zur Lymphknotendetektion unter Verwendung eines 18F-Cholin-PET und Salvage-Lymphknotendissektion nur 40,6% betrug und zur präoperativen Erkennung aller positiven Lymphknoten nicht empfohlen werden kann (#184 Tilki et al.: *Value of 18F-Choline PET/CT in detection of lymph node metastases in patients with PSA failure after radical prostatectomy: Histological verification after secondary lymphadenectomy*).

Im Gegensatz dazu beschrieben Suardi et al. in 71 Patienten mit 11C-Cholin-PET nach Salvage-Lymphknotendissektion, dass unter Verwendung eines sehr großen Templates (rechtsseitig pelvin, linksseitig pelvin oder retroperitoneal) die Lymphknotenmetastasierung in den spezifischen Templates mit einer Sensitivität von 75,5% und einer Spezifität von 77,9% erreicht werden kann. Diese besseren Daten aus der gleichen Arbeitsgruppe wie Tutolo et al. (#178) lassen sich aber damit begründen, dass lediglich das Template größer gewählt wurde; eine punktgenaue Lokalisation von Lymphknotenmetastasen innerhalb eines Templates wurde nicht beschrieben (#182 Suardi et al.: *Evaluation of lymph node recurrent prostate cancer with integrated [(11)C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical prostatectomy: validation by histological analysis*).

In der Rezidivdiagnostik wird ein PET-CT mit 11C-Cholin-PET erst ab einem PSA-Wert von 2ng/ml ein positives und somit verwertbares Signal liefern. Dies geht aus der Analyse von 176 Patienten mit biochemischem Rezidiv hervor, die nach radikaler Prostatektomie untersucht wurden. In dieser Situation betrug die Sensitivität bzw. Spezifität mit jeweils dem positiven und negativen prädiktiven Wert 93% und 76% bzw. 91% und 81%. Ein klinisch sinnvolles Ergebnis, definiert als Nachweis einer Läsion, die nur im PET-CT, aber nicht in anderen bildgebenden Verfahren gesehen wurde, und welches weitere Therapien nach sich zog, wurde nur in 32% der Fälle erkannt. Der PSA-Cut-Off von 2ng/ml war in der multivariaten Analyse (HR = 1,37, 95%; CI: 1,0-1,01, p = 0,04) ein signifikanter Prädiktor des positiven 11C-Cholin-PET-CT (#2039 Mitchell et al.: *Impact of 11C-Choline PET/CT scan on detection of recurrent prostate cancer in men with biochemical recurrence following failed initial treatment*).

Patienten mit einem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom nach RRP: Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit dem Langzeitüberleben Lymphknoten-positiver Patienten. Hierbei scheint sich die zunehmende Evidenz einzustellen, dass zumindest bei einer sehr geringen lymphogenen Metastasenlast eine langfristige Heilung möglich ist. Tschan et al. untersuchten 88 LN-positive Patienten mit einem medianen Nachsorgezeitraum von 15,2 (1,1-22,4) Jahren. 43/88 (49%) bzw. 17/88 (19%) Patienten verstarben karzinomspezifisch bzw. an anderen Ursachen.

Auffällig war, dass in Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten (n = 39) 26% karzinomspezifisch verstarben, 23% nur einen asymptomatischen PSA-Progress zeigten und weitere 23% vollständig rezidivfrei waren. Im Gegensatz dazu starben 67% aller Patienten mit ≥ 2 Metastasen karzinomspezifisch, 100% entwickelten einen PSA-Progress und nur 6% blieben rezidivfrei. Die Autoren folgern, dass in Patienten mit niedriger Metastasenlast ein Langzeitüberleben möglich ist (#765 Tschan et al.: *Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy: There is a chance of cure*).

Analoge Daten liefern Pierorazio et al. aus der Arbeitsgruppe um Walsh: Eine PSA-Freiheit von 7,1%, eine Metastasenfreiheit von 41,5% und ein karzinomspezifisches Überleben von 57,5% konnte nach einem medianen Follow-Up von 15 Jahren beobachtet werden, so dass eine dauerhafte Tumorkontrolle in Patienten mit geringer Lymphknoten-Tumorlast möglich war (#767 Pierorazio et al.: *Pathological and Oncologic Outcomes for Men with Positive Lymph Nodes at Radical Prostatectomy: 30-year Experience from a Single Institution*).

Gallina et al. verglichen karzinomspezifisches und Gesamtüberleben von 189 Patienten mit einer mikrofokalen Metastase und 378 anhand von PSA, pT-Stadium, RRP-Gleason und Margin-Status gematchten pN0-Patienten nach erweiterter Lymphadenektomie. Es wurden im Mittel 20,4 (median 19; 10-60) Lymphknoten entnommen. Das Follow-Up belief sich auf 50,9 (median 45; 1,0-211,1) Monate. Das karzinomspezifische bzw. Gesamtüberleben betrug nach fünf, acht und zehn Jahren 96,7%, 89%, und 89% bzw. 89,9%, 81,1% und 81,1%. Patienten mit negativen Lymphknoten zeigten 89,7% und 88,6% karzinomspezifisches Überleben nach fünf und zehn Jahren gegenüber 89,9% und 89,4% in Patienten mit einer Lymphknotenmetastase (#770 Gallina et al.: *A single positive lymph node has no detrimental effect on survival of patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. Results of a matched controlled analysis*).

Auch in Patienten mit höherer Metastasenlast ist ein Langzeitüberleben möglich. Suardi et al. demonstrierten in dieser Situation ein Zehn-Jahres-PCA-spezifisches-Überleben von 66%. Allerdings zeigte sich in ihrer Kohorte von 779 Patienten mit ≥ 3 positiven Lymphknoten, dass neben der Anzahl der positiven Lymphknoten die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie, allein oder in Kombination mit einer antiandrogenen Therapie, signifikant mit dem karzinomspezifischen Überleben korrelierten. Folglich wird ein multimodales Therapiekonzept in dieser Patientenkohorte befürwortet, um Patienten mit höherer Metastasenlast eine möglichst lange Tumorkontrolle zu ermöglichen (#772 Suardi et al.: *Predictors of long-term survival of patients with high volume of nodal metastases at extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer. The importance of an integrated, multimodal approach*).

Aktuelle Daten zur Hormontherapie: Die intermittierende Hormontherapie bei fortgeschrittenem PCa wurde in zwei randomisierten Studien, CAB 917 und MAB 626, evaluiert. Calais da Silva et al. poolten die Ergebnisse beider Studien und untersuchten karzinomspezifisches und Gesamtüberleben in Patienten, die intermittierend und kontinuierlich behandelt wurden. Als wesentlichstes Ergebnis fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben im intermittierenden Arm gegenüber dem kontinuierlichen Arm in beiden Studien. In beiden Studien fanden sich weniger kardiovaskulär bedingte Todesfälle im intermittierenden Arm. Nach Randomisierung fand sich eine geringe Einschränkung der Sexualität im intermittierenden gegenüber dem kontinuierlichen Arm. Die Autoren folgern, dass die intermittierende Therapie im klinischen Alltag etabliert werden sollte, da sie keinen nachteiligen Effekt auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität bei gleichzeitig besserer sexueller Aktivität und ökonomischen Vorteilen für die Leistungserbringer hat (#776 Calais da Silva et al.: *Pooled Analysis of two protocols of intermittent hormonal therapy in advanced prostatic cancer*).

Auch Spencer et al. präsentierten Daten, die die Anwendung der intermittierenden Androgen-deprivation (ADT) befürworten. Anhand von Daten aus dem „Surveillance, Epidemiology, and End Results Program“ (SEER-Datenbank) von 1991 bis 2007 wurden karzinomspezifische und Gesamtmortalität von intermittierender und kontinuierlicher Hormontherapie verglichen. Hierbei fand sich eine Reduktion sowohl der Gesamtmortalität (HR 0,84, CI 0,75-0,93) als auch der karzinomspezifischen Mortalität (HR 0,82, CI 0,71-0,95) in Patienten, die eine intermittierende Hormontherapie erhielten. Auffällig war, dass Patienten eher eine intermittierende Therapie erhielten, wenn: sie jünger waren, die Karzinomdiagnose neueren Datums war, die Patienten in urbaner Region lebten, der behandelnde Arzt eine Urologin war oder die Patienten nicht-privat versichert waren (#941 Spencer et al.: *Intermittent vs. Continuous Androgen Deprivation Therapy among Elderly Patients with Advanced Prostate Cancer*).

Bei der Anwendung der Hormonentzugstherapie sollten insbesondere bei Patienten mit nicht-metastasierten Prostatakarzinomen die kardiovaskulären Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Hu et al. analysierten in über 180.000 Patienten (Zeitraum von 1992 bis 2007) die Assoziation der ADT (GnRH in 47,8% der Patienten) oder Orchiektomie (2,2% der Patienten) zum Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. eines thromboembolischen Ereignisses: Nach GnRH und Orchiektomie fand sich ein 1,16fach bzw. 1,13fach erhöhtes Risiko einer pAVK und 1,09fach bzw. 1,21fach erhöhtes Risiko eines thromboembolischen Ereignisses (#170 Hu et al.: *Androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism*).

Die kurzfristigen Effekte der GnRH-Therapie auf die Lebensqualität von Patienten untersuchten Rodriguez et al. Hierbei wurden fünf validierte Fragebögen angewandt:

1. International Index of Erectile Function (IIEF): Änderungen der Sexualität
2. Aging Males' Symptoms Scale (AMSS): Androgendefizit
3. Mini-Mental-Test (MM): Kognitiv
4. Short Form Health Survey (SF-12): Lebensqualität
5. Beck Depression Inventory (BDI): Mentaler Status und Depression

Die Daten wurden nach drei und sechs Monaten ausgewertet. Es zeigten sich bereits kurzfristig ein deutlicher Abfall des IIEF und ein kontinuierlicher Abfall des AMSS als Folge des Androgendefizits. Kognitive und mentale Aspekte sowie die Lebensqualität waren sechs Monate nach Einleitung der GnRH-Therapie nicht signifikant verändert. Die Autoren folgern, dass die Patienten bereits kurzfristig über die Einschränkungen des IIEF und die Folgen des Androgendefizits informiert werden müssen und dass sich Lebensqualität, kognitive und mentale Fähigkeiten zumindest bei der kurzzeitigen (\leq sechs Monate) GnRH-Therapie nicht signifikant verändern (#773 Rodriguez et al.: *Prospective evaluation of the early impact of the LHRH analogues, in the treatment of prostate cancer, in sexual, psychocognitive, emotional and quality of life parameters*). Langfristig scheint die ADT in Hochrisikopatienten nach radikaler Prostatektomie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) von Patienten zu haben: In 1.247 Patienten nach RRP (1988 bis 2004) wurde nach dem Charlson Comorbidity Index (CCI) stratifiziert und das OS in Patienten mit vs. ohne ADT verglichen. Das Zehn-Jahres-OS in ADT- vs. Nicht-ADT-Patienten war 75% vs. 82% ($p = 0.54$) in der CCI-0-Kohorte, 72% vs. 76% ($p = 0.83$) in der CCI-1-Kohorte und 70% vs. 68% ($p = 0.33$) in der CCI- ≥ 2 -Kohorte (# 940: *Adjuvant Hormonal Therapy Does Not Adversely Impact Overall Survival Following Radical Prostatectomy For Men With High Risk Prostate Cancer When Stratified By Charlson Comorbidity Index or Cardiovascular Risk Factors*).

Bisphosphonate werden zur Reduktion skelettaler Komplikationen bei Männern mit metastasiertem PCa unter antiandrogener Therapie immer häufiger angewendet. SEER-Daten von 2001 bis 2006 belegen dabei eine signifikante Abnahme ossärer Komplikationen (HR 0,43, +/- 0,29) (#945 O'Shaughnessy et al.: *Zoledronic acid use is associated decreased risk of bone fractures in men with metastatic prostate cancer: a populationbased study*).