

Literatur des Monats Dezember 2013

Incidence of Prostate Cancer After Termination of Screening in a Population-based Randomised Screening Trial

Autor: Anna Grenabo Bergdahl, Erik Holmberg, Sue Moss and Jonas Hugosson, accepted 8 May 2013, published online 17 May 2013, pages 703 - 709

Hintergrund: Die Göteborg-Studie zum PSA-basierten Screening zeigte nach einem medianen Follow-up von 14 Jahren eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 44 Prozent bei Männern, die zum Zeitpunkt des Einschlusses 50-64 Jahre und die bei der letzten Aufforderung zum Screening ≤ 69 Jahre alt waren. Die Evidenz, in welchem Alter ein PSA-Screening gestoppt werden soll, ist jedoch ungeklärt.

Ziel: Das weitere Prostatakarzinomrisiko nach Beenden des Screenings festzustellen.

Design, Umfeld und Teilnehmer: Im Dezember 1994 wurden 20.000 Männer in Göteborg (Schweden) im Alter von 50 bis 65 Jahren in einen Screeningarm (zweijährige PSA-Bestimmung) und einen Kontrollarm (keine Einladung) randomisiert. Das Screening wurde protokollgemäß mit dem Erreichen der oberen Altersgrenze (69 Jahre) gestoppt. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 13.423 Männer insgesamt, davon 6.449 im Screening und 6.974 im Kontrollarm ohne PCa-Nachweis, am Leben. Die Prostatakarzinominzidenz nach Beendigung des Screenings wurde mit dem westschwedischen Krebsregister abgeglichen. Teilnehmer des Screening- und Kontrollarms wurden nachgesorgt bis zur PCa-Diagnose, Tod, zum letzten Follow-up, zum 30.6.2012 oder für eine Zeit von maximal 12 Jahren nach der letzten Einladung.

Ergebnismessung und statistische Analyse: PCa-Inzidenz und PCa-freies Überleben wurden mit dem Model Life Tables und Kaplan-Meier Analysen ermittelt.

Ergebnisse und Limitationen: Nach dem Screening wurden im Screeningarm 173 (Medianes Follow-up: 4,8 Jahre) und im Kontrollarm (Medianes follow-up: 4,9 Jahre) 371 Männer mit PCa diagnostiziert. Bis zu neun Jahren nach Beendigung des Screenings wurden PCa aller Risikogruppen (niedriges/mittleres/hohes Risiko) häufiger im Kontrollarm diagnostiziert. Nach neun Jahren stiegen die Detektionsraten im Screeningarm – abgesehen von den Niedrigrisiko-PCa – deutlich an. Ebenso nahm die PCa-spezifische Mortalität im Screeningarm größer neun Jahren nach Ende des Screenings zu.

Schlussfolgerung: Neun Jahre nach Beendigung des PSA-Screenings entspricht die Inzidenz von potentiell letalen PCa im Screeningarm des Kontrollarms. Berücksichtigt man die hohe PCa-spezifische Mortalität bei Männern über 80 Jahren, so scheint ein generelles Beenden des PSA-

Screenings im Alter von 70 Jahren zu niedrig. Vielmehr sollte eine individuelle Abschätzung der weiteren Lebenserwartung bestimmen, zu welchem Alter das PSA-Screening beendet wird.

Take-Home-Message: Das Beenden des PSA-Screenings im Alter von 70 Jahren scheint – bei zumindest dem Alter entsprechend gesunden Männern – ein zu früher Zeitpunkt zu sein. Stattdessen sollten die weitere Lebenserwartung und die Komorbidität einen flexiblen Endpunkt des PSA-Screenings bestimmen.

Kommentar: Das sinnvollste oder effektivste Alter, indem ein Prostatakarzinom gescreent werden sollte, ist unklar. Die bisherigen Studien – der PLCO- und die ERSPC-Studie – haben unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität gezeigt. Beide Studien haben Patienten unter 70 Jahren gescreent. Dieses führt dazu, dass über die Sinnhaftigkeit des PSA-Screenings bei Patienten über 70 Jahren keine Daten vorliegen, und es beispielsweise in den Leitlinien der amerikanischen urologischen Gesellschaft keine Stellungnahme dazu gibt.

Es ist jedoch wichtig, daran zu erinnern, dass die ERSPC-Studie nicht nur bei Männern unter 70 Jahren eine Reduktion der Mortalität gezeigt hat: Die 21 prozentige Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität – wie sie in der 11-Jahres-Nachsorge (Veröffentlichung der ERSPC-Studie im New England Journal of Medicine 2012) publiziert wurde – war zwar bei Männern nachgewiesen worden, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie zwischen 55 und 69 Jahren alt waren, aber die typischerweise bis zu einem Alter von 74 Jahren an der Studie partizipieren konnten.

Unbestritten ist, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom üblicherweise in höherem Alter daran versterben. Das Beenden des PSA-Screenings basiert auf der Annahme, dass das Prostatakarzinom eine sehr lange Lead-Time von größer zehn Jahren hat. Allerdings zeigt sich auch, dass immer mehr Screen-detektierte Karzinome möglicherweise einen Patienten niemals lebensgefährlich bedrohen würden und andersherum, dass eine Subgruppe von aggressiveren Prostatakarzinomen, die in der Tat den Patienten lebensgefährlich bedrohen, eine deutlich kürzere Lead-Time aufweist. In diesem Zusammenhang ist die in diesem Monat vorgestellte Studie ein wichtiger Hinweis darauf: Sie zeigt, dass die Patienten, die eine hohe Lebenserwartung hatten, nach Beendigung des PSA-Screenings eine immer weiter zunehmende Inzidenz, insbesondere von Hochrisikoprostatakarzinomen, aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit einer Hochrisiko-PCa-Diagnose neun Jahre nach Beenden des Screenings war genauso hoch wie im Kontrollarm. Zunehmende Lebenserwartung bedeutet daher, dass insbesondere Patienten mit einem höheren Risiko für ein Prostatakarzinom möglicherweise fälschlich zu früh das PSA-basierte Screening in der Annahme verlassen, sodass kein weiteres Risiko der erhöhten prostatakarzinomspezifischen Mortalität bestünde. Dieses haben die Kollegen aus der Göteborger-Arbeitsgruppe eindrucksvoll widerlegt. Welche therapeutischen Konsequenzen sich aus einer altersadjustiert eventuell länger andauernden PSA-Bestimmung ergeben, muss geklärt werden. Sicher sollte die Idealvorstellung einer weiteren Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren – so wie sie für die Behandlung des Prostatakarzinoms gilt – erst Recht für die Diagnostik gelten. Sicherlich dürfte der Anteil der Patienten, die einer aktiven Überwachung zugeführt werden können, in der Altersgruppe größer 70 Jahre deutlich zunehmen.