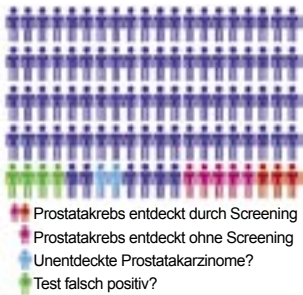


ERSPC versus PLCO

Lässt sich mit PSA-Screening die Mortalitätsrate beim Prostatakrebs senken?



Im Frühjahr dieses Jahres erschienen im New England Journal of Medicine zwei Arbeiten, in denen zum einen die vorläufigen Ergebnisse der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [1] und zum anderen die einstweiligen Ergebnisse der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial [2] hinsichtlich des Einflusses von Screening-Programmen auf die Prostatakrebs-Mortalität veröffentlicht wurden. Obwohl beide Untersuchungen das gleiche Ziel verfolgten, resultierten völlig konträre Schlussfolgerungen: Während die Europäer eine 20 %ige Reduzierung der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität – bei allerdings hohem Risiko für Überdiagnosen – ermittelten, fanden die Amerikaner keinen signifikanten Unterschied in der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität zwischen ihrer Screening- und Kontroll-Gruppe. Auch wenn darauf hin ein Großteil der Kommentare lautete, man wäre nun „so klug als wie zuvor“, lassen sich den Resultaten, die sich aufgrund weiter Konfidenzintervalle durchaus noch ändern können, doch einige bemerkenswerte Erkenntnisse „abringen“.

Die kontroverse Diskussion um die Nutzen-/Schadensbilanz der PSA-Testung zur Früherkennung von Prostatakrebs sollte mit dem Bekanntwerden der Ergebnisse aus den großen Screening-Studien in Europa und den USA eigentlich abklingen. Doch im Gegenteil, Befürworter und Gegner des Prostatakrebs-Screenings sehen ihre Position mit neuer Munition versorgt, so dass die Frontstellungen wohl noch einige Zeit aufrechterhalten werden.

Dass mit dem PSA-Test bzw. einem umfassenden Screening mehr Pros-

tatakarzinome früher entdeckt werden können, scheint unstrittig. Die wesentliche Frage ist indes, ob dadurch hinreichend Prostatakrebs-bedingte Todesfälle verhindert werden können, um das dazu erforderliche Maß an Überbehandlungen rechtfertigen zu können.

ERSPC und PLCO im Studiendesign nur bedingt vergleichbar

Initiiert wurde die ERSPC bereits in den 1990er Jahren. Das Screening endete dann am 31.12.2006. Beteiligt waren die Niederlande,

Belgien, Schweden, Finnland, Italien, Spanien und die Schweiz.

Mit insgesamt 182 000 teilnehmenden Männern im Alter von 50 bis 74 Jahren (162 243 davon im voraus festgelegten Kernalter von 55 bis 69 Jahren) und einer mittleren Beobachtungszeit von 8,8 Jahren (median 9 Jahre) liefert die ERSPC sicher eine gewichtige Datenquelle zur Nutzen-Risiko-Abschätzung des Prostata-Screenings auf Basis des PSA-Tests. Kritiker bezweifeln allerdings, dass die Fragestellung angesichts der epidemiologischen Gegeben-

heiten auf dieser Basis eine definitive Beurteilung zulässt, und die enorm weiten Konfidenzintervalle der Zwischenauswertungen scheinen ihnen Recht zu geben.

Bei den Teilnehmern der ERSPC-Screening-Gruppe (n = 82 816) war alle vier Jahre ein PSA-Test vorgesehen. Ausnahmen bildet Schweden mit zweijährlichen Abständen und Belgien, wo sich der zweite Testdurchgang aus Finanzierungsschwierigkeiten um drei Jahre verzögerte. Im Mittel wurden 2,1 PSA-Tests pro Patient durchgeführt. Bei 82 % der Männer war es mindestens ein Test, was natürlich bedeutet, dass sich 18 % der zum Screening vorgesehenen Männer überhaupt nicht daran beteiligt haben. Das ist sicher nicht förderlich, um zu einem klaren Studienergebnis zu kommen. Andererseits wäre eine praktisch 100 %ige Teilnahme am Screening überaus realitätsfern.

In den meisten europäischen Zentren galten 3,0 ng/ml PSA als Indikation zur Biopsie. Allerdings gab es in einigen Ländern (zeitlich begrenzte) Abweichungen in den Kriterien für die Indikation zur Biopsie. In den meisten Zentren wurden durch transrektalen Ultraschall geleitete Sextant-Biopsien durchgeführt. Die Indikation zur Biopsie war bei 16,2 % der Männer in der Alterskerngruppe gegeben. Davon unterzogen sich 85,5 % dem Eingriff.

Das Design der PLCO-Studie mit insgesamt 76 693 Teilnehmern im Alter von 55 bis 74 Jahren in zehn über die USA verstreuten Zentren unterschied sich vom ERSPC-Design in einigen wesentlichen Punkten: Bei den 38 343 Männern, die randomisiert der Screening-Gruppe zugewiesen worden waren, sollte sechs Jahre hintereinander jährlich ein PSA-Test durchgeführt werden. Zudem bestand das Angebot für jährliche digitale rektale Untersuchungen (DRU) auf vier Jahre.

Die Teilnahme am PSA-Test belief sich auf 85% und die an der DRU auf 86 %.

Für die Kontroll-Gruppe der PLCO-Studie war eine konventionelle Betreuung („usual care“) vorgesehen, die in den USA in sehr viel höherem Maße als in Europa auch PSA-Tests vorsieht und den Kontrollprobanden daher nicht vorenthalten werden können. Von diesen nahmen denn auch 42 % das Angebot im ersten und sogar 52 % im sechsten Studienjahr wahr. Die DRU-Rate reichte entsprechend von 40 % bis 46 %. Zudem hatte etwa jeder dritte Teilnehmer der PLCO-Studie in beiden Studienarmen innerhalb der drei Jahre vor der Rekrutierung bereits mindestens eine Untersuchung einschließlich PSA-Test.

ERSPC – PLCO: Raten der beim Screening entdeckten Prostatakarzinome vergleichbar

In der europäischen Studie wurde bei 8,2 % der Männer in der Screening-Gruppe und bei 4,8 % der Männer in der Kontroll-Gruppe ein Prostatakarzinom entdeckt. Dieser Anteil variierte in den einzelnen Teilnehmerstaaten erheblich – mit 3,9 % als niedrigstem Anteil in der italienischen Screening-Gruppe bis 11,8 % in der schwedischen Screening-Gruppe. In den Kontroll-Gruppen waren es entsprechend 1,8 % bzw. 7,1 %.

Der Unterschied im Anteil entdeckter Prostatakarzinome zwischen Screening- und Kontroll-Gruppe war in der amerikanischen Studie deutlich weniger stark ausgeprägt als in der europäischen (**Abb. 1**). Nach neun Jahren waren es in der Screening-Gruppe ca. 8,6 % der Männer und in der Kontroll-Gruppe ca. 7,3 %.

Obwohl ERSPC und PLCO wesentliche Unterschiede im Screening-Programm – insbesondere bezüglich der Testintervalle und

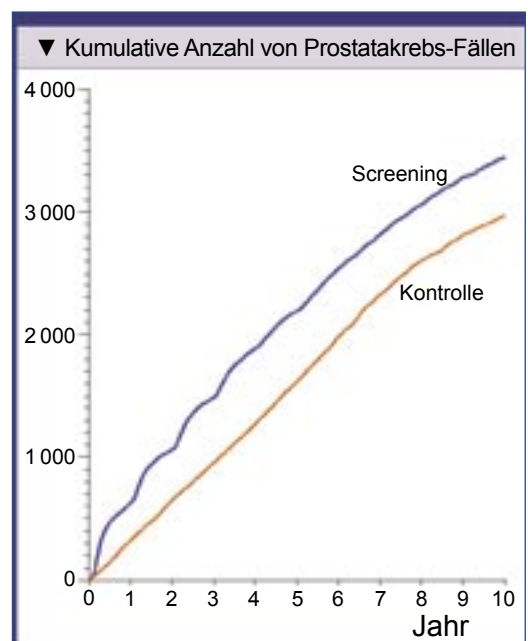


Abb. 1: Anzahl der Teilnehmer am Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, bei denen eine Prostatakrebs-Diagnose gestellt wurde (Andriole GL, et al. 2009).

des Schwellenwertes zur Biopsie-Indikation – aber auch in der Zusammensetzung der Studienpopulationen aufweisen, kommen beide Studien hinsichtlich des Anteils entdeckter Prostatakarzinome doch zu erstaunlich einheitlichen Ergebnissen. Daraus ließe sich ableiten, dass bei dichteren Testintervallen als in der ERSPC nur unwesentlich mehr Prostatakarzinome entdeckt werden. Mit anderen Worten sind PSA-Tests im Abstand von vier Jahren oder etwas darunter offenbar hinreichend engmaschig, um bei Männern ab etwa 50 bis 55 Jahren die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit dem Mittel des PSA-Tests weitgehend zu gewährleisten. Bedenkenswert ist aber, dass es sich bei den PLCO-Teilnehmern um ein selektiertes Kollektiv handelt. Bei der hohen Dichte an PSA-Tests in der amerikanischen Bevölkerung – wie sie auch bei den Teilnehmern vor Beginn der Studie vorlag – findet automatisch eine Auslese von Prostatakrebs-freien Männern statt. →

ERSPC: 20 %ige Reduzierung der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität durch PSA-Screening

In der ERSPC wurden in der Screening-Gruppe 261 und in der Kontroll-Gruppe 363 Prostatakrebs-bedingte Todesfälle registriert. In der Alterskerngruppe waren es entsprechend 214 bzw. 326. Umgerechnet auf Fälle pro 1 000 Personenjahre sind das 0,35 bzw. 0,41 für alle Altersgruppen und 0,33 bzw. 0,41 beschränkt auf die Alterskerngruppe. Das bedeutet für die Studienteilnehmer im Kernalter eine 20 %ige Reduktion des Risikos, an Prostatakrebs zu sterben. In der graphischen Darstellung für die kumulierten Hazardfunktionen wird deutlich, dass sich die Überlebenskurven beider Gruppen erst nach etwa sieben Jahren zu trennen beginnen (**Abb. 2**).

Anhand der Intention-to-screen-Analyse machen die ERSPC-Autoren folgende Rechnung auf: Bei der keineswegs vollständigen Teilnahme des Studienkollektivs am PSA-Test müssten 1 410 Männer gescreent werden und 48 behandelt werden, um einen Prostatakrebs-bedingten Todesfall verhindern zu können. Andererseits meinen die Untersucher, dass die hohe Zahl unnötiger Behandlungen und die damit verbun-

dene Vielzahl unerwünschter Nebeneffekte durch Vermeidung von Diagnose und Therapie indolenter Karzinome reduziert werden könnten.

Obwohl die Screening-Modalitäten in den einzelnen europäischen Zentren zum Teil variieren, waren die lokalen Ergebnisse mit dem Gesamtergebnis kompatibel. Bei Abschluss jeweils eines Zentrums liegen die rate ratios alle zwischen 0,74 und 0,84, so dass die Reduzierung der Prostatakrebs-spezifischen Mortalitätsrate nicht einzelnen Ländern zugeschrieben werden kann. Zudem bestand kein signifikanter Unterschied bei der Gesamtmortalität.

PLCO: Kein Benefit beim Prostatakrebs-spezifischen Überleben durch Screening

Die Mortalitätsrate in der Screening-Gruppe bei PLCO liegt bei 0,20 Todesfällen pro 1 000 Personenjahre nach sieben Jahren und erhöhte sich auf 0,27 Todesfälle pro 1 000 Personenjahre nach zehn Jahren (Auswertung zu 67 % vollständig). Die entsprechenden Mortalitätsraten in der Kontroll-Gruppe betragen 0,17 bzw. 0,24 Todesfälle pro 1 000 Personenjahre. Daraus ergeben sich rate ratios von 1,13 (95 % CI 0,75-1,70) nach sieben Jahren und von 1,11 (95 % CI 0,83-1,50) nach zehn Jahren. Somit ist das Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, im Kontroll-Arm – wenn auch statistisch nicht signifikant – niedriger als im Screening-Arm (**Abb. 3**).

Bemerkenswerterweise lag die Mortalitätsrate im amerikanischen Studienkollektiv bei geringfügig höherer Prostatakrebs-Detektionsrate sowohl im Screening- als auch im Kontroll-Arm deutlich unter der im europäischen Studienkollektiv. Dieses Ergebnis kann mit aller Vorsicht dahingehend interpretiert werden, dass die offenbar diskrepanten Heilungsraten dem intensiveren Scree-

ning der Amerikaner zu verdanken sind, zumal davon auszugehen ist, dass die medizinische Versorgung von Prostatakrebs-Patienten in Europa und den USA vergleichbar gut ist. Möglicherweise wurden in der PLCO-Studie Karzinome, die sich rascher als andere zu einer aggressiven Form entwickeln, trotz eines höheren PSA-Schwellenwertes früher, in einem noch heilbaren Stadium entdeckt.

Andererseits ist bemerkenswert, dass die Todesfälle in beiden Gruppen kaum im Zusammenhang mit unterschiedlichen Tumorstadien standen. In der Screening-Gruppe hatten 60 % der verstorbenen Patienten ein Prostatakarzinom im Stadium I oder II, 2 % im Stadium III und 36 % im Stadium IV. Bei den Kontrollen waren es entsprechend 52 %, 4 % bzw. 39 %.

Welche Erkenntnisse lassen sich aus der ERSPC und der PLCO-Studie gewinnen?

Im Kollektiv der PLCO-Studie war die Sterblichkeit an Prostatakrebs, die sich im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung noch deutlich erhöhen wird, sowohl im Screening als auch im Kontroll-Arm sehr gering. Dennoch räsonieren die Autoren der PLCO-Studie darüber, ob sie in der Screening-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine niedrigere Mortalitätsrate hätten erreichen können, wenn der PSA-Schwellenwert für die Biopsie-Empfehlung anstatt bei 4,0 ng/ml wie in der ERSPC bei 3,0 ng/ml gelegen hätte. Die Überlegungen führen aber dahin, dass damit wahrscheinlich in der Hauptsache mehr Prostatakarzinome mit günstiger Prognose entdeckt worden wären und sich damit die Rate der Überdiagnosen erhöht hätte. Die erhöhte Sensitivität geht zudem auf Kosten einer reduzierten Spezifität. Es ließe sich beim Vergleich mit den Daten der ERSPC auch argumentieren, dass in der PLCO-Studie der

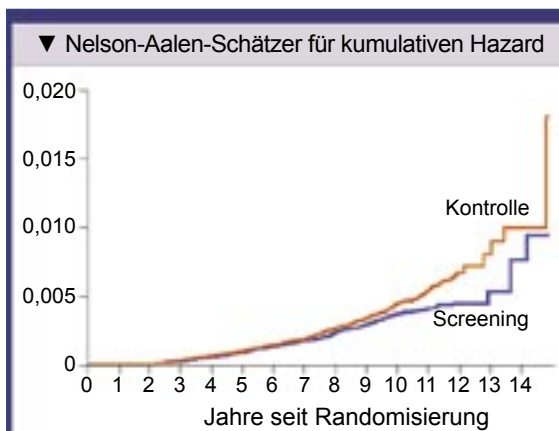


Abb. 2: Kumulatives Sterberisiko durch Prostatakrebs in der Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Die korrigierte rate ratio für Prostatakrebs-spezifischen Tod beträgt 0,80 (95 % CI 0,65-0,98).

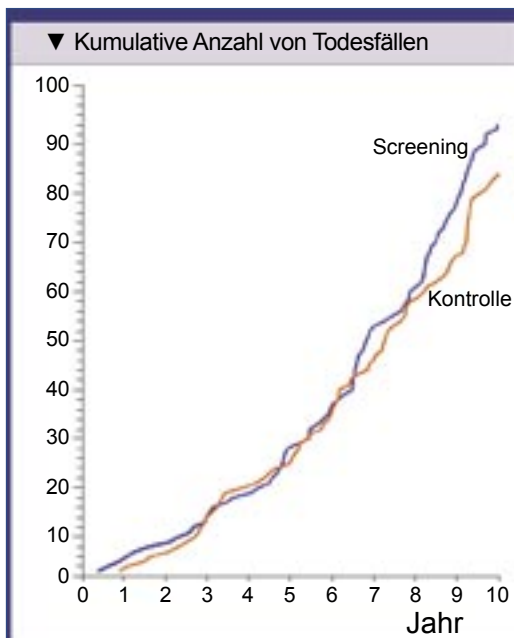


Abb. 3: Anzahl der Teilnehmer am Prostata, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, die an Prostatakrebs verstorben sind (Andriole GL, et al. 2009).

Benefit eines Prostatakrebs-Screenings bereits nahezu ausgeschöpft sei. Womöglich wird ein solcher Effekt durch den höher als erwarteten Screening-Anteil in der Kontroll-Gruppe kaschiert.

Die europäische und amerikanische Screening-Studie unterscheiden sich in erster Linie bezüglich der Screening-Intervalle und der Definition der Kontroll-Gruppe. Bei PSA-Tests im Abstand von vier Jahren wird von einer Vorlaufzeit von fünf bis zehn Jahren ausgegangen. Es ist jedoch zu befürchten, dass die Vorlaufzeit bei aggressiven Karzinomen um Etliches kürzer ist. Daher sind solche Tumoren, die hinsichtlich der Senkung der Prostatakrebs-bedingten Mortalitätsrate das primäre Ziel des Screenings darstellen, in der PLCO-Studie mit jährlichen PSA-Tests und zusätzlichen DRU wahrscheinlich häufiger noch rechtzeitig entdeckt worden.

Beim Vergleich der jeweiligen Screening- und Kontroll-Kollektive in der ERSPC und der PLCO-Studie wird deutlich, dass allenfalls

die europäische Studie als kontrolliert anzuerkennen ist. Die Umstände in den USA führten dazu, dass der Screening-Gruppe im Grunde genommen nur eine weniger stark gescreente Gruppe gegenüberstand. Insofern sei das wissenschaftlich allerdings abwegige Gedankenexperiment erlaubt, der amerikanischen Screening-Gruppe die europäischen Kontroll-Gruppe entgegenzusetzen. Bei einer solchen Manipulation reduzierte sich die durch Prostatakrebs bedingte Mortalitätsrate in neun Jahren um ca. 50 %. Zumindest gehen Überlegungen der ERSPC-Autoren dahin, dass die gewählten Vierjahresintervalle zu lang sein könnten.

Prostatakrebs-Diagnosen im Rahmen eines Screening-Programms sind mit einem hohen Prozentsatz an Überdiagnosen und den daraus resultierenden Übertherapien mit-samt höchst unerwünschter Begleit-effekte verbunden. In der ERSPC wurden 50 % Überdiagnosen registriert, d.h. bei jedem zweiten mit einer Prostatakrebs-Diagnose kon-

frontierten Teilnehmer ist davon auszugehen, dass er zeitlebens keine klinischen Symptome der Krankheit verspüren würde [3]. Dieses unbefriedigende Resultat lässt sich nur über ein tieferes Verständnis der Tumorbiologie verbessern. Ein Schlüssel hierzu liegt unter Umständen in den Genexpressionsprofilen der transformierten Zellen. So wird mit der Suche nach molekulargenetischen Markern von Tumor-Subtypen nicht nur angestrebt, effektivere Therapiekonzepte zu entwickeln, sondern es wird auch das Ziel verfolgt, indolente Tumoren sicher identifizieren, und somit auf die Therapie vielfach überhaupt verzichten zu können.

Die Diskussion um Nutzen und Risiko eines Prostatakrebs-Screenings wird bei der Komplexität der jeweiligen Standpunkte sicher nicht so schnell verstummen. Die Fortführung der ERSPC und der PLCO-Studie wird erst in einigen Jahren frische Daten liefern. Aber auch wenn sich dabei zweifelsfrei herausstellte, dass sich durch Screening die Prostatakrebs-spezifische Mortalitätsrate senken lässt, bliebe das Problem der Überdiagnose und Übertherapie doch wohl auf unabsehbare Zeit bestehen. Vielleicht liefern aber auch andere zur Zeit laufende größere Studien Argumente für die eine oder andere Seite. Das sind insbesondere die Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in den USA und die Prostate Testing for Cancer and Treatment (PROTECT)-Studie in Großbritannien. rm ◀

Literatur:

- [1] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. 2009. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360:1320-1328.
- [2] Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, et al. 2009. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360:1310-1319.
- [3] Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. 2003. Lead times and overdetektion due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 95:868-878.