



- ▶ **Prostatakarzinom-Screening:** Mit den Änderungen im Screening seit der United-States-Preventive-Services-Task-Force-(USPSTF-)Grade-D-Empfehlung, werden weniger Low-Risk-Männer überdiagnostiziert, allerdings werden High-Risk-Patienten ebenso unterdiagnostiziert. Die Antwort liegt im durchdachteren Screening und besseren Behandlungsentscheidungen, nicht in der Abschaffung des PSA-Screenings an sich.
- ▶ **Rauchen und radikale Prostatektomie:** Im Vergleich zu Ex- und Nichtrauchern hatten Raucher eine signifikant höhere Komplikationsrate.



## AUA 2016 – Best of Prostatakarzinom

**A**uch heuer wurden auf der jährlichen Tagung der American Urological Association (AUA) spannende Vorträge, Poster und Videos präsentiert. Der folgende Artikel soll einige Highlights zum Thema Prostatakarzinom (PCa) zusammenfassen.

### Screening

**Baseline-PSA-Spiegel bei Männern zwischen 55 und 60 Jahren** sagen das Risiko voraus, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Zu diesem Ergebnis kommt eine Analyse, die 10.968 Männer im Interventionsarm des Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial im Alter von 55–60 Jahren inkludierte. Männer mit einem Ausgangs-PSA von

weniger als 0,5 ng/ml hatten ein 5- und 13-Jahres-Risiko von 0 % bzw. 0,8 %, an einem PCa zu erkranken. Im Gegensatz dazu hatten Männer mit einem Ausgangs-PSA von 2,0–3,0 ng/ml ein Risiko von 8,4 % bzw. 24 %. Daraus lässt sich schließen, dass Screening-Untersuchungen das Baseline-PSA einschließen sollten, und dass diese Information genutzt werden kann, um etablierte Screening-Paradigmen zu überarbeiten.

**Auswirkungen der USPSTF-Grade-D-Empfehlungen zu Screening und Staging:** In einer tollen Diskussion sprach Dr. Matthew Cooperberg vom UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center über die Auswirkungen der USPSTF-Grade-D-Empfehlungen zu

Screening und Staging. Während das PCa noch immer die häufigste bösartige Erkrankung bei Männern ist, lässt sich eine fallende Inzidenz verzeichnen. Mit längerem Follow-up lässt sich die PCa-Mortalität durch regelmäßiges PSA-Screening um etwa 25 % vermindern (42 % in der Göteborg-Studie). Wir wissen heute auch, dass die PLCO-Studie keine Information auf die Frage Screening oder Nichtscreening liefern kann, nachdem die Männer in der Kontrollgruppe sogar mehr PSA-Tests durchführen ließen als jene in der Interventionsgruppe. Aufgrund dieser Tatsache wird von vielen Seiten verlangt, dass diese Daten nicht in Metaanalysen verwendet werden sollen. Im Interesse des Gesundheitssystems bleiben die Themen Over-



FOTO: FELICITAS MATERN

**Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat**

Universitätsklinik für Urologie,  
Comprehensive Cancer Center,  
Medizinische Universität Wien,  
AKH Wien

**Dr. Alexander Hartmann**

Universitätsklinik  
für Urologie,  
Medizinische  
Universität Wien

treatment und Overdiagnosierung von größter Wichtigkeit. Während neue Tools in der Risikostratifizierung zur Beurteilung von Patienten entwickelt wurden, werden Männer in ihren 50ern noch immer zu wenig gescreent und Männer in ihren 70ern zu oft. Mit den Änderungen im Screening seit der USPSTF-Grade-D-Recommendation, werden weniger Low-Risk-Männer überdiagnostiziert, allerdings werden High-Risk-Patienten ebenso unterdiagnostiziert. Eine Beendigung des Screening-Programms ist allerdings keine Option. Cooperberg schließt daraus, dass die USPSTF-Analyse die Benefits herunterspielt und den potenziellen Schaden überbewertet. Die Antwort liegt in durchdachtem Screening und besseren Behandlungsentscheidungen, nicht in der Abschaffung des PSA-Screenings an sich.

## Lokalisiertes PCa

**PPI und radikale Prostatektomie:** In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Verwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) bei älteren Erwachsenen mehr als verdoppelt. Es ließ sich zeigen, dass diese Medikamente eine Vielzahl an Nebenwirkungen haben. Forscher der Mayo Clinic fanden heraus, dass Patienten mit PPI eine höhere Rate an Komplikationen nach radikaler Prostatektomie aufwiesen. Von den 9.338 Patienten, die zwischen 2001 und 2012 therapiert wurden, nahmen 372 (4 %) PPI innerhalb von 90 Tagen rund um die Operation ein. Diese Patienten hatten signifikant häufiger einen Gleason-Score-7-Tumor oder höher (62,5 % vs. 51,1 %), positive Resektionsränder (21,6 % vs. 17,6 %), pT3/T4-Stadien (20,5 % vs. 16,2 %) und eine höhere Komplikationsrate (29,4 % vs. 21,6 %). Keine Unterschiede wurden bei postoperativer erektiler Dysfunktion oder Inkontinenz zwischen den Gruppen beobachtet. PPI waren in der multivariaten Analyse mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert. Dies lässt vermuten, dass die Verwendung

von PPI mit einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert ist, oder auch, dass PPI die postoperativen Komplikationen beeinflussen. Hier sind weitere Studien notwendig, die mögliche physiologische Änderungen untersuchen, die durch PPI hervorgerufen werden.

**Die therapeutische Rolle der pelvinen Lymphknotendisektion bei PCa-Patienten bleibt unklar.** Zu diesem Schluss kommt eine retrospektive Analyse von 525 pT2-pT4-, N0-Patienten, die einer radikalen Prostatektomie (RP) unterzogen wurden. Jene, denen mehr als 5 Lymphknoten entfernt wurden, hatten eine signifikant niedrigere Rezidivrate als jene Gruppe, bei der 1–4 Lymphknoten entfernt wurden. Dies unterstützt die bereits publizierte Erkenntnis, dass das Ausmaß der pelvinen Lymphknotenresektion bei lymphknotennegativem PCa das Rezidivrisiko senkt, da vermutlich Mikrometastasen entfernt werden.

**Raucher und RP-Komplikationsrate:** In einer Analyse wurden vom American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005–2013 (NSQIP) 22.802 Patienten untersucht, die sich einer RP unterzogen hatten, und in Raucher (12,3 %), Ex-Raucher (8,2 %) und Nichtraucher (79,5 %) eingeteilt. Im Vergleich zu Ex- und Nichtrauchern hatten Raucher eine signifikant höhere Komplikationsrate (OR: 5,87, 95%-KI: 2,18–15,8,  $p < 0,001$ ), wohingegen der Ex-Raucher-Status keinen Einfluss auf die Komplikationen hatte. Es wäre interessant herauszufinden, ab welchem Zeitpunkt eine Änderung des Rauchverhaltens einen Vorteil bringt.

**PSMA-PET-CT:** PSMA (prostataspezifisches-Membran-Antigen-)PET/CT oder -MRT sind vielversprechende Methoden, PCa darzustellen. In einer Studie an 20 Männern mit erhöhten PSA-Spiegeln nach RP (0,2–1 ng/ml) wurden bei 4 Patienten metastatische Absiedelungen mit konventionellen bildgebenden Ver-

fahren dargestellt. Im Vergleich dazu konnten mit PSMA-targeted 18F-DCF-PyL PET/CT mehrere Foci bei insgesamt 18 Patienten dargestellt werden. Von diesen Patienten hatten 7 ein Lokalrezidiv, 14 Lymphknotenmetastasen und einer eine Knochen-Metastasierung. PSMA-PET-CT ist eine sensitive Methode, Metastasen bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RP zu diagnostizieren.

## Lokale Therapie bei High-Risk-Tumoren:

Ein oft besprochenes Thema war das Problem des Undertreatments bei Männern mit High-Risk-PCa. Basierend auf der PIVOT-Studie kann gesagt werden, dass RP bessere Ergebnisse liefert als Watchful Waiting. Die operative Sanierung im Vergleich zur primären Radiotherapie scheint eine 50%ige Risikoreduktion zu bringen. Die besten Ergebnisse bei Intermediate- und High-Risk-PCa liefert eine multimodale Therapie (primäre Operation und postoperative Radiotherapie). Am wichtigsten scheint das Konzept der personalisierten Therapie. Derzeit gibt es eine 80%ige Genauigkeit, wenn man die Patienten alleine nach Risiken stratifiziert. Womöglich liegen die relevantesten Entscheidungstools in den genetischen Untersuchungen wie Decipher. Es gibt immer mehr Daten, die der lokalen Therapie (inklusive Operation) eine größere Rolle in der Therapie der High-Risk-Tumoren zuschreiben. Aggressive multimodale Therapieoptionen müssen personalisiert und auf den Patienten maßgeschneidert werden, um die Überlebenszeit des Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern.

## Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes PCa

**Adjuvante Chemotherapie bei High-Risk-Patienten:** Dr. Daniel W. Lin, Urologische Abteilung an der Universität von Washington, präsentierte eine randomisierte Studie mit dem Ergebnis, dass Männer mit High-Risk-PCa ein um 10 Monate

längeres, progressionsfreies Überleben (PFS) bei adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel ohne Hormontherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies, obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war. High-Risk-PCa wurde definiert als kapselüberschreitend, positive Resektionsränder mit Gleason Grade 8–10 oder einem Ausgangs-PSA von > 20 ng/ml. Patienten mit positiven Lymphknoten wurden nicht eingeschlossen. 297 der geplanten 400 Patienten wurden 6 Zyklen Docetaxel plus Prednison verabreicht, die Kontrollgruppe erhielt keine adjuvante Therapie. Die Studie wurde allerdings aus Kostengründen eingestellt. Zum Zeitpunkt, als die Studie beendet wurde, hatten Patienten im Docetaxel-Arm ein medianes PFS von 55,5 Monaten im Vergleich zu 45,6 Monaten in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied bedeutet eine Hazard Ratio für eine Progression von 0,82 (95%-KI: 0,59–1,14,  $p = 0,24$ ). Bestimmte Subgruppen mit speziell hohem Risiko wie etwa pT3b-Tumoren oder Teilnehmer afroamerikanischen Ursprungs erreichten höhere und damit statistisch signifikante PFS-Benefits. Patienten mit  $\geq$  T3b-Tumoren hatten ein um 18 Monate längeres PFS in der Docetaxel-Gruppe, 47 versus 29,2 Monate (HR: 0,57, 95%-KI: 0,34–0,96,  $p = 0,03$ ). Obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, kann diese Studie die klinische Praxis beeinflussen. Es wurde von keinen neuen Nebenwirkungen berichtet. Grad-3- bzw. -4-Nebenwirkungen inkludierten Neutropenie (43 %), Hyperglykämie (20 %), Infektionen (11 %) und Fatigue (5 %). Febrile Neutropenie trat in 2 % der Patienten im Docetaxel-Arm auf. Es ist anzunehmen, dass die adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel für High-Risk-Patienten eine Behandlungsoption darstellen könnte, während adjuvante Bestrahlung eine lokalisierte Therapie darstellt, und diese Patienten ein höheres Risiko haben, ein systemisches Rezidiv zu erleiden.

**Vorhersagetool/Knochenscan:** Die häufigste Untersuchung, um PCa-Metastasen zu diagnostizieren, ist der Kno-

chenscan. Es wurden Vorhersagetools entwickelt, die das PSA und die PSA-Verdoppelungszeit verwenden, um das Risiko eines positiven Knochenscans vorherzusagen. Die Autoren der Studie untersuchten retrospektiv 429 Knochenscans von 281 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC). Area-under-the-Curve-(AUC-), Calibration-Plots- und Decision-Curve-Analysen wurden ausgewertet, um den Vorhersagewert eines positiven Scans zu beurteilen. 26 % der Scans waren positiv. Sowohl PSA als auch PSA-Verdoppelungszeit wurden mit positiven Tests korreliert. Der Risk-Score hatte eine AUC von 0,74, um einen positiven Scan vorherzusagen. Der Risiko-Score scheint eine deutliche Hilfe in der Indikationsstellung zum Knochenscan zu sein.

## Kastrationsresistentes PCa (CRPC)

**IMAAGEN-Studie:** Abirateron-Acetat in Kombination mit Prednison ist bei Patienten mit mCRPC indiziert. Es wurden die aktualisierten Ergebnisse der IMAAGEN-Studie präsentiert, die die Wirksamkeit von Abirateron bei Patienten mit nichtmetastasiertem PCa mit sinkenden bzw. steigenden PSA-Werten präsentiert. Insgesamt wurden 131 Patienten mit High-Risk, nichtmetastasiertem PCa und PSA-Spiegeln über 10 ng/ml und einer PSA-Verdoppelungszeit von weniger als 10 Monaten inkludiert. Alle Patienten erhielten täglich Abirateron in 28-Tages-Zyklen. 47 % der Patienten erhielten die Therapie für durchschnittlich 18 Monate. Die mittlere Zeit bis zur PSA-Progression war 29 Monate; 21 % der Patienten zeigten eine Progression in der Bildgebung. 95 % der Patienten hatten unerwünschte Nebenwirkungen und 36 % der Patienten hatten eine schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkung (Grad 3 oder höher). Vier Patienten verstarben an den Nebenwirkungen. Zurzeit lässt sich nur sagen, dass das Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit nichtmetastasiertem CRPC ähnlich jenem mit metastasiertem CRPC ist.

## Testosteron und PCa

Diverse Studien zeigten einen protektiven Effekt von Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern. Die Aufrechterhaltung von normalen Testosteronspiegeln (T) scheint nicht nur das PCa-Risiko zu erniedrigen, sondern wirkt auch anderen metabolischen Erkrankungen entgegen. In einer Kohorte von 60.359 Männern mit manifesten niedrigen Testosteronspiegeln, die eine Hormonersatztherapie erhielten (transdermal oder intramuskulär), zeigte sich, dass die Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem verminderten Risiko, an PCa zu erkranken, einherging (2,3 vs. 2,6).

In einem anderen Abstract wurde gezeigt, dass PCa weniger häufig und schwerwiegend in hormonsubstituierten hypogonadalen Männern diagnostiziert wurde als in nicht substituierten Männern. Die Hormonersatztherapie scheint einen protektiven Effekt auf hypogonadale Männer zu haben. Im Vergleich von 360 hormonsubstituierten mit 296 nicht substituierten, hypogonadalen Männern, fand man heraus, dass abgesehen von einem anfänglichen Anstieg des Prostatavolumens und des PSA-Spiegels in der Interventionsgruppe, 7 Fälle von PCa in der Interventionsgruppe und 12 Fälle in der Kontrollgruppe auftraten. Die Interventionsgruppe hatte Lower-Grade-Tumoren, hauptsächlich GL 2 mit negativen Resektionsrändern und ohne Lymphknotenmetastasen. Schließlich wurde gezeigt, dass nicht nur das PCa-Risiko gesenkt wurde, sondern auch jenes für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Gesamtmortalität, wobei die Reduktion der Risiken dosisabhängig ist.

In einer Kohorte von über 65-jährigen Männern mit niedrigem Testosteron zeigte sich, dass Patienten mit den niedrigsten substituierten Testosteronspiegeln ein höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen hatten (Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Events und venöse Thromboembolien), und die Gesamtmortalität höher war, wohingegen Männer mit höheren substituierten Testosteronspiegeln ein vermindertes Risiko aufwiesen. ■