

Literatur des Monats Juli 2012

Radikale Prostatektomie vs. Beobachtung beim lokalisierten Prostatakarzinom

Timothy Wilt et al. New England Journal of Medicine 2012, Vol. 367, No. 3, 203-213

Abstract

Hintergrund: Die Effektivität der radikalen Prostatektomie gegenüber der Methode der Beobachtung bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom, welches durch den PSA-Test entdeckt wurde, ist nicht bekannt.

Methodik: Von November 1994 bis Januar 2002 wurden 731 Männer mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom (mittleres Alter 67 Jahre, medianer PSA-Wert 7,8 ng/ml) zur radikalen Prostatektomie oder zur Beobachtung randomisiert und bis Januar 2010 nachgesorgt. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität und der sekundäre die prostata-karzinom-spezifische Mortalität.

Ergebnisse: Nach einem medianen Follow-up von zehn Jahren verstarben 171 der 364 Männer (47%), bei denen eine radikale Prostatektomie vorgenommen wurde, im Vergleich zu 183 von 367 Männern (49,9%), die der Beobachtung zugewiesen wurden (Hazard Ratio 0,88; 95% CI, 0,71 - 1,08; P = 0,22; absolute Risikoreduktion 2,9%). Unter den Männern, die zur radikalen Prostatektomie randomisiert wurden, verstarben 21 der 364 Männer (5,8%) am Prostatakarzinom bzw. an der Behandlung im Vergleich zu 31 Männern (8,4%), die der Beobachtung zugewiesen wurden (Hazard Ratio 3; 95% CI, 0,36 - 1,39; P = 0,09; absolute Risikoreduktion 2,6%). Der Effekt der Behandlung auf die Gesamtmortalität und auf die karzinomspezifische Mortalität unterschied sich nicht bezüglich des Alters, der Ethnizität, koexistierender Bedingungen, selbst berichtetem Performance-Status oder histologischen Kriterien des Tumors. Die radikale Prostatektomie war assoziiert mit einer reduzierten Gesamtmortalität bei Männern mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml (P = 0,04) und bei Männern mit einem intermediären oder Hochrisikotumor (P = 0,07). Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Operation zeigten sich bei 21,4% der Männer, inklusive einem Todesfall.

Schlussfolgerung: Bei Männern mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom, das in der frühen PSA-Ära entdeckt wurde, führte die radikale Prostatektomie nicht zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität oder karzinomspezifischen Mortalität im Vergleich zur Beobachtung mit einem Follow-up bis zu zwölf Jahren. Die absoluten Unterschiede betragen weniger als drei Prozentpunkte.

Kommentar: Für diesen Monat fiel es leicht, die wichtigste aktuelle Publikation zu nennen. Die seit langem erwarteten und auf diversen Kongressen bereits vorgestellten Ergebnisse der PIVOT-Studie (**P**rostate **C**ancer **I**ntervention vs. **O**bservation **T**rial) wurden nun im New England Journal erwartungsgemäß sehr hochrangig publiziert. Die Art der Studienkonzeption ist hervorragend und die Arbeit wird als einer der „Klassiker“ in die urologische Literatur eingehen. Das Fazit ist, dass für Patienten mit einer Niedrigrisiko-Konstellation in dem beobachteten Zeitraum von median zehn Jahren kein Überlebensvorteil für die Operation gezeigt

wurde. Für Patienten mit einem PSA-Wert über zehn oder intermediärem bzw. hohem Risiko ist ein geringfügiger Überlebensvorteil ersichtlich.

Wie sind diese Daten zu interpretieren: Bislang lagen nur Daten einer einzigen prospektiv randomisierten Studie (einer bekannten skandinavischen Studie von Bill-Axelsson et al.) vor, die einen Überlebensvorteil für operierte Patienten herausgestellt hatte. Fraglich erschien jedoch, inwieweit der dort gezeigte Überlebensvorteil auf unsere heute in der PSA-Ära diagnostizierten Patienten übertragbar ist. Es gab zur Klärung dieser Frage im Jahr 2011 eine Subanalyse der skandinavischen Patienten (nur Low-Risk-Patienten wurden berücksichtigt), welche auch bei niedrigem Risikoprofil einen Überlebensvorteil für operierte Patienten zeigte. Die Bill-Axelsson Studie hat aufgrund ihrer hervorragenden Konzeption und hohen Relevanz auch in unsere S3-Leitlinien Einzug gehalten und wird dort explizit erwähnt.

Die US-amerikanische PIVOT-Studie bezieht sich auf Karzinome, die in der PSA-Ära (und damit potentiell früher als in der Bill-Axelsson Studie) diagnostiziert wurden. Die Rekrutierungsphase lag hier zwischen den Jahren 1994 und 2002. In dieser, unserem täglichen Patientenkollektiv eher entsprechenden, Patientengruppe konnte nur ein marginaler, statistisch nicht signifikanter Effekt auf das gesamt- und karzinomspezifische Überleben der operierten Patienten gezeigt werden.

Signifikant war der beobachtete Unterschied bezüglich des knochenmetastasenfreien Überlebens zugunsten der operierten Patienten (4,7% vs. 10,6%, HR = 0,4, $p < 0,001$). Weiterhin wurde die Beeinträchtigung der Patienten durch die Operation aufgezeigt. Hier werden Inkontinenzraten von 17% und Impotenzraten von 81% nach OP im Vergleich zu 6,3% und 44% nach Beobachtung beschrieben.

Doch auch diese hochrangig publizierte Studie wirft viele Fragen auf. So wurde nur ein sehr geringer Anteil der eigentlich in der Studie geplanten Patienten in die Studie aufgenommen. Aus einem Patienten-Gesamtkollektiv von 13.022 Männern wurde in der Arbeit nach nicht genannten Kriterien letztendlich 5.023 Männer als „passend“ für die Studie erachtet. Von diesen wiederum verweigerten 4.292 die Studienteilnahme. Folglich blieben lediglich 731 Patienten aus einem initialen Gesamtkollektiv von 13.022 Männern und somit 5,6% der ursprünglichen Patientenkohorte in der Studie übrig. Hierdurch kann ein möglicher Selektionsbias bestehen, da ein Großteil der Patienten aus unterschiedlichen Gründen die Studienteilnahme verweigerte oder hierfür nicht in Frage kam.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass eine deutliche Kontamination der Behandlungsarme besteht, d.h., dass wir hier eine sog. Intent-to-treat Analyse vorliegen haben. Das bedeutet wiederum, dass die beiden Gruppen der Randomisation verglichen wurden (Männer die der Operation bzw. der Beobachtung zugeordnet wurden). In der Operation zugeordneten Gruppe wurden lediglich 77% der Patienten tatsächlich operiert, die übrigen 23% Patienten wurden beobachtet oder anders therapiert.

In der Gruppe der Patienten, die beobachtet werden sollten, waren hierzu tatsächlich 79% der Patienten bereit. 21% ließen sich entgegen dem Studienprotokoll zumeist doch operativ behandeln. Somit liegt in beiden Gruppen eine sog. Kontamination von ca. 20% vor. Schade ist, dass keine Zahlen nach Herausrechnen der Kontamination, also nach Berücksichtigung der Patienten, die tatsächlich operiert wurden gegen solche, die tatsächlich beobachtet wurden, vorliegen. Dieses wird sicherlich in den kommenden Subanalysen dieser wichtigen Arbeit der Fall sein.

Die Besonderheit dieser Studie ist unserer Meinung nach jedoch die schwer verständliche, extrem hohe Gesamtmortalität der untersuchten Patienten. Ein Einschlusskriterium war, dass eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren vorliegen sollte, um an der Studie teilnehmen zu können. Fakt ist jedoch, dass nach einem medianen Follow-up von zehn Jahren bereits fast die Hälfte der Patienten verstorben war. Es wurde somit der Effekt einer lokalen Therapie, deren Wirkung nach unseren Indikationskriterien nach 10 bis 15 Jahren sichtbar wird, an einem Patientenkollektiv untersucht, in dem bereits die Hälfte der Patienten nach zehn Jahren zumeist aufgrund anderer Erkrankungen verstorben waren. Schauen wir uns beispielsweise eine Patientenkohorte an, die hier in der Martini-Klinik bzw. im UKE operiert wurde. Hierbei zeigt sich zum gleichen Zeitpunkt mit einem Follow-up von über zehn Jahren eine Gesamtmortalität von lediglich 14% (Isbarn et al., BJUI 2010). Diese hohe Differenz zugunsten des dramatisch besseren Gesamtüberlebens in unserer Patientenkohorte gegenüber der PIVOT-Kohorte (36% Unterschied nach zehn Jahren) zeigt offensichtlich, dass Patienten, die wir für eine Operation geeignet halten, ein deutlich längeres Gesamtüberleben haben als die Patientengruppe, die in der Studie untersucht wurde. Auch im Vergleich zur bereits o.g. Bill-Axelsson Studie ist die Gesamtmortalität der PIVOT-Studie unverhältnismäßig hoch. So waren in der schwedischen Studie nach einem medianen Nachsorgeintervall von zwölf Jahren lediglich 25% der Männer verstorben.

Dieser Punkt wurde auch in dem Kommentar im New England Journal von Ian Thompson aufgegriffen: Thompson hielt die Studie für „underpowered“, da der Effekt einer langfristig wirksamen Therapie bei einem so früh versterbenden Patientenkollektiv niemals nachgewiesen werden kann.

Wird ein längeres Follow-up einen Unterschied zeigen? Dieses ist eher fraglich, da aufgrund der hohen Gesamtmortalität zu erwarten ist, dass auch mit einem längeren Follow-up kein Unterschied gezeigt werden kann, da hierfür zu wenige Patienten diesen Zeitpunkt erleben werden.

Bezüglich der Inkontinenz- und Impotenzraten in der Studie muss angeführt werden, dass eine Inkontinenzrate von 17% in erfahrenen Zentren heute nicht mehr gesehen werden darf. Zugute halten muss man den 52 partizipierenden US-amerikanischen Zentren sicherlich, dass bereits vor der Operation 9% der Patienten harninkontinent waren (nachzulesen im Appendix der Arbeit). Wir sehen ca. 2% bereits präoperativ inkontinenter Patienten in unserem Patientengut. Der hohe Anteil an präoperativer Inkontinenz kann sicherlich als ein weiteres Beispiel für die spezielle Patientenselektion in der PIVOT-Studie gewertet werden. Bezüglich der berichteten Potenzraten von 19% muss auch hier dargelegt werden, dass lediglich 21% der Patienten überhaupt bilateral nervschonend operiert wurden und bereits 32% vor der Operation impotent waren.

Unklar bleibt ebenfalls in der Studie, wie häufig eine Hormontherapie zum Einsatz kam. Weder in der Arbeit noch im Appendix konnten wir hierzu Angaben finden. Die Hormontherapie wurde erst bei Symptomen oder dem Nachweis von Metastasen eingesetzt. Interessant wäre es zu sehen, wie die Verteilung dieser Therapie war. Es ist zu erwarten, dass die Hormontherapie in der beobachteten Gruppe deutlich häufiger eingesetzt werden musste.

Was bleibt als Fazit für unsere Praxis: Die vorgelegte Studie schärft ganz klar unser Auge darauf, dass wir bei früh entdeckten Tumoren die Indikation zur Operation oder grundsätzlich einer lokalen Therapie auch unter Berücksichtigung der Daten der PIVOT-Studie kritisch hinterfragen müssen. Dieses gilt insbesondere für ältere und/oder komorbide Männer. Es wird letztendlich ein Abwägen geben mit der Frage, inwieweit ein Patient mit einem Prostatakarzinom und dem damit verbundenen Progressionsrisiko leben möchte oder ein gewisses Inkontinenz- oder Impotenzrisiko durch eine lokale Therapie in Kauf nimmt. Es wird sich wahr-

scheinlich niemals ganz vermeiden lassen, dass eine gewisse Übertherapie besteht. Unsere Aufgabe ist es, diesen Anteil unter Berücksichtigung der Tumorcharakteristika und insbesondere unter Berücksichtigung der Lebenserwartung des Betroffenen möglichst gering zu halten. In diesem Sinne äußert sich auch der von Prof. Huland in der aktuellen „Spiegel“-Ausgabe zu der amerikanischen Studie gemachte Kommentar, den sie auf unserer Homepage unter Aktuelles und Presse ([Spiegel Interview mit Prof Huland](#)) nachlesen können.

Die vorliegende Arbeit zeigt wieder einmal eindrücklich, wie komplex Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms sind. Angesichts einer steigenden Lebenserwartung und einer zunehmend geringeren Morbidität bei lokalen Therapien wird die Diskussion auch nach Vorliegen der ersten Publikation der PIVOT-Studie weitergehen. Dieses gilt insbesondere auch in Zusammenschau mit der aktuellsten Ausgabe der Krebsstatistik in den USA, die den eindeutigen Trend in der Reduktion der prostatakrebspezifischen Mortalität in der US-Bevölkerung der frühen Entdeckung und Therapie anrechnet mit dem Zitat: „the decrease in death rates for prostate cancer largely reflects improvements in early detection and/or treatment“. (Siegel et al., Cancer Statistics, 2012, CANCER J CLIN 2012;62:10-29.