

Literatur des Monats September 2013

Mortalität nach Prostatakrebsbehandlung mittels radikaler Prostatektomie, externer Strahlen- oder Brachytherapie bei sonst gesunden Männern

Autor: Nepple KG et al., Euro Urol September 2013; 64/3: 372-378

Hintergrund: Nebenerkrankungen sind ein entscheidender Faktor für die Therapieauswahl und Mortalität bei Patienten mit Prostatakrebs (PCa). Große vergleichende Studien zur Prostatakarzinom- und Gesamtmortalität, welche ausschließlich PCa erkrankte Männer ohne Nebenerkrankungen betrifft, gibt es bisher nicht. Ziel dieser Analyse ist es, die Prostatakarzinom- und Gesamtmortalität bei Männern ohne Nebenerkrankungen (sonst gesunde Patienten) nach radikaler Prostatektomie, externer Strahlen- oder Brachytherapie zu vergleichen.

Material und Methoden: Die Daten von 10.361 Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die im Zeitraum von 1995 bis 2007 an zwei akademischen Zentren in den USA behandelt worden sind, wurden prospektiv erfasst und retrospektiv analysiert. Es wurden 6.692 Männer ohne Komorbidität entsprechend eines validierten Komorbiditätsindex identifiziert. Das mediane Follow-Up (FU) nach Behandlung betrug 7,2 Jahre. Es wurden 4.459 Männer radikal prostatektomiert, 1.261 extern bestrahlt und 972 erhielten eine Brachytherapie. Mittels uni- und multivariater Cox-Regressionsanalyse, einschließlich Adjustierung mittels Propensity scores, wurde die Prostatakarzinom- und Gesamtmortalität der externen Bestrahlung und Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie als Referenzbehandlung verglichen. Die Prostatakarzinommortalität wurde zusätzlich mittels vergleichenden Risikoanalysen evaluiert.

Ergebnisse: Bei der Verwendung von Cox-Analysen war die externe Bestrahlung, verglichen zur radikalen Prostatektomie, mit einer erhöhten Prostatakarzinommortalität (Hazard-Ratio: 1,66; 95 % CI, 1,05 - 2,63) assoziiert, wobei sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur radikalen Prostatektomie bei der Brachytherapie fand (Hazard-Ratio: 1,83; 95 % CI, 0,88 - 3,82). Bei der Verwendung von vergleichenden Risikoanalysen blieb der Benefit für die radikale Prostatektomie zwar bestehen, zeigte sich jedoch statistisch zur externen Bestrahlung (Hazard Ratio: 1,55; 95 % CI, 0,92 - 2,60) oder Brachytherapie (Hazard Ratio: 1,66; 95 % CI, 0,79 - 3,46) nicht mehr signifikant. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie waren sowohl die externe Bestrahlung (Hazard Ratio: 1,71; 95 % CI, 1,40 - 2,08) als auch die Brachytherapie (Hazard Ratio: 1,78; 95 % CI, 1,37 - 2,31) mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden.

Schlussfolgerung: In einer großen Multicenter-Serie mit Männern ohne Nebenerkrankungen zeigte sich, dass sowohl die externe Strahlen- als auch die Brachytherapie, also beide Formen der Strahlentherapie, mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert sind, wenn diese mit der radikalen Prostatektomie verglichen wurden. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede zur Prostatakarzinommortalität, wenn vergleichende Risikoanalysen verwendet wurden. Diese Ergebnisse können einerseits durch ein Ungleichgewicht von Störfaktoren, aber auch durch tatsächliche Unterschiede in der Mortalität, verbunden mit der primären oder Salvage-Therapie, erklärt werden.

Kommentar: Es gibt bisher keine randomisierten Studien, die die „survival outcomes“ bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom (PCa) nach radikaler Prostatektomie mit der Strahlentherapie verglichen haben. Auch randomisierte Studien, die gängige strahlentherapeutische Verfahren wie die externe Strahlentherapie, die Low Dose- und High Dose-Strahlentherapie miteinander vergleichen, existieren nicht. Folglich ist eigentlich keine sichere Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich.

Beim Lesen der aktuellen Europäischen Richtlinien zur Therapie des lokalisierten PCa entsteht jedoch der Eindruck, dass zumindest bei sonst gesunden Prostatakarzinompatienten, die eine Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren haben, die radikale Prostatektomie die Therapie der Wahl ist. Die hier vorgestellte Studie würde diese Empfehlung weiter unterstützen. In der Abwesenheit randomisierter Vergleichsstudien bedienen sich Nepple et al. einer großen prospektiven Datenbank (zweier akademischer Zentren in den USA), um mittels Statistik, Prostatakarzinom- und Gesamtmortalität nach radikaler Operation und Strahlentherapie bei sonst gesunden PCa-Patienten, zu vergleichen. Dabei wurden 4.459 radikal prostatektomierte, 1.261 extern bestrahlte und 972 brachytherapierte Männer analysiert.

Das Besondere dieser Studie ist, dass hier Prostatakarzinompatienten ohne Komorbiditäten (Nebenerkrankungen) miteinander verglichen wurden. Bei Untersuchungen zur Mortalität, sei es karzinomspezifische oder Gesamtmortalität, stellen die Komorbiditäten in der Regel den größten Störfaktor dar. Sie machen ein Kollektiv häufig so inhomogen, dass eine vergleichende Bewertung stets sehr spekulativ anmutet. Hier wurde durch Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten das Untersuchungskollektiv deutlich homogenisiert. Trotzdem unterschieden sich natürlich die Behandlungsgruppen statistisch signifikant in den sogenannten Baseline-Characteristics, wie Alter, Rasse, PSA, Biopsie Gleason-Score, klinisches Stadium und letztlich auch der D`Amico Risikogruppen. Deswegen wurden multivariate Analysen durchgeführt, einschließlich Adjustierung für sogenannte Propensity-Scores. Hierbei zeigte sich interessanterweise, dass eine Bestrahlung, vor allem eine externe Bestrahlung, im Vergleich zur radikalen Prostatektomie mit einer erhöhten Prostatakarzinommortalität einhergeht. In einem weiteren multivariaten, sogenannten kompetitiven, Risikomodell zeigte sich dieser Unterschied jedoch nicht mehr als statistisch signifikant. Im multivariaten Modell für die Gesamtmortalität zeigten sich die externe Bestrahlung und die Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie mit einem erhöhten und statistisch signifikanten Risiko zu versterben assoziiert. Bezüglich der Prostatakarzinommortalität entsteht natürlich der Eindruck, dass die externe Bestrahlung und evtl. auch die Brachytherapie weniger effektiv sind als die radikale Prostatektomie, vor allem unter Begutachtung der erhöhten Hazard-Ratio selbst im kompetitiven multivariaten Modell. Hier bleibt jedoch zu unterstreichen, dass letztlich der statistisch signifikante Unterschied fehlt und sich dadurch auch keine endgültige Schlussfolgerung ziehen lässt. Ferner sind die Patienten im Zeitraum von 1995 bis 2007 behandelt worden. Die Strahlendosis ist in diesem Zeitraum von wahrscheinlich anfänglich 68,4 bis letztlich 79,2 Gy langsam eskaliert worden.

Heute wissen wir, dass mindestens 74 Gy bei der externen Bestrahlung appliziert werden sollten, idealerweise mittels „Intensity Modulated Radiation Therapy“. Leider geht aus der Publikation auch nicht hervor, mit welcher oder welchen Dosen die Brachytherapie durchgeführt wurde. Somit ist ein Teil der bestrahlten Studienkohorte sicher nicht nach den aktuell empfohlenen Strahlendosen ausreichend therapiert worden. Dieses stellt die Vergleichbarkeit natürlich in Frage. Auf der anderen Seite lässt sich auch argumentieren, dass der fehlende Unterschied in der Prostatakarzinommortalität bei Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie auch dadurch begründet sein könnte, dass vorwiegend Low-Risk-Patienten im Brachytherapie-Arm waren und High-Risk-Patienten vermieden wurden; Sie stellten nämlich nur 2 gegenüber 27 Prozent im externen

Bestrahlungsarm und 7 Prozent im radikal prostatektomierten Arm dar.

Das Ergebnis, dass beide Formen der Strahlentherapie mit einer erhöhten Gesamtmortalität im Vergleich zur radikalen Prostatektomie assoziiert waren, könnte natürlich potenziell durch strahlenbedingte Toxizität bedingt sein. So könnte argumentiert werden, dass es nach Bestrahlung bewiesenermaßen häufiger zum Auftreten von Zweitmalignomen kommt oder auch die häufig unter Bestrahlung verwendete antiandrogene Therapie für eine erhöhte Gesamtmortalität verantwortlich ist. Die Verwendung der antiandrogenen Therapie in dieser Studienkohorte war sicher eher inhomogen, da über den Behandlungszeitraum unterschiedliche Empfehlungen vorlagen. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse werden jedoch auch von anderen Arbeitsgruppen gestützt. Michael I. Zelefsky, selbst Strahlentherapeut am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, konnte ebenfalls in einer retrospektiven Analyse beim Vergleich von 1.318 radikal prostatektomierten versus 1.062 extern bestrahlten Männern zeigen, dass die operierten Männer vor allem beim Vorliegen eines High-Risk-PCa ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für Fernmetastasen und PCa-spezifisches Versterben (nach acht Jahren 3,8 versus 9,5 Prozent aufwiesen, obwohl alle bestrahlten Männer eine Dosisescalation von >80 Grey erhielten (Zelefsky et al., JCO 2010). Auch Abdollah et al. konnten über bessere Überlebensraten bei der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur Strahlentherapie bei einem medianen Follow-Up von 4,3 Jahren berichten (Abdollah et al., Int J Urol 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie zeigt, wie schwierig es ist, Vergleiche zwischen Therapieregimen zu machen, wenn es keine randomisierten Studien gibt. Sinnvoll und wichtig war die Selektion von sonst gesunden PCa-Patienten, denn so konnte der entscheidende Bias der Komorbidität weitestgehend ausgeschlossen und die Patienten, die wahrscheinlich am meisten von einer effektiven Therapie profitieren, analysiert werden. Letztlich bleibt dennoch die Limitation einer retrospektiven Analyse. Auch die Autoren selbst berücksichtigen dies in ihrer Schlussfolgerung: Nämlich, dass die Unterschiede erklärbar sind durch wirkliche Unterschiede in der Krebskontrolle der primären Therapie, aber auch Folge von Unterschieden in der Salvage-Therapie oder sonstiger (statistischer Stör-) Faktoren.

Mortalität nach Prostatakarzinombehandlung – radikale Prostatektomie, externe Strahlen- oder Brachytherapie? Hoffentlich werden die Protect- und PREFERE-Studie helfen, diese Frage wirklich zu lösen. Durch die „natural history“ des PCa, werden wir dennoch ein bis zwei Jahrzehnte auf die Ergebnisse dieser randomisierten Studien warten müssen. So lange müssen wir uns solcher großen multizentrischen Analysen bedienen, die auf einen Überlebensbenefit nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zur Strahlentherapie bei sonst gesunden Prostatakarzinompatienten hindeuten.