

Literatur des Monats April 2014

Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Autor: Anna Bill-Axelson M.D. et al., New England Journal of Medicine 370; 10, March 6, 2014

Hintergrund: Die radikale Prostatektomie reduziert die Mortalität der Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom – es bleiben jedoch wichtige Fragen im Hinblick auf einen Langzeitnutzen offen.

Methodik: Zwischen 1989 und 1999 wurden 695 Männer mit früh entdecktem Prostatakarzinom entweder in einem „Watchful-Waiting“-Arm oder in einem Arm „radikale Prostatektomie“ randomisiert und bis 2012 nachverfolgt. Der primäre Endpunkt der Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) waren Mortalität mit jeglicher Ursache, Mortalität bedingt durch Prostatakarzinom und das Risiko Metastasen zu entwickeln. Sekundäre Endpunkte beinhalten die Initiierung einer antiandrogenen Therapie.

Ergebnisse: Nach einem Follow-up von 23,2 Jahren sind 200 der 347 Männer der operativen und 247 der 348 Männer der Watchful-Waiting-Gruppe gestorben. 63 in der operativen und 99 in der Watchful-Waiting-Gruppe verstarben am Prostatakrebs – das relative Risiko betrug demnach 0,56 (95 Prozent confidence interval (CI), 0,41 bis 0,77; P=0,001). Die absolute Differenz betrug elf Prozentpunkte (95 Prozent CI, 4,5 bis 17,5). Die number needed to treat, um einen Prostatakarzinomtod zu verhindern, betrug 8 Prozentpunkte. Eine Person in der operativen Gruppe starb nach der Operation. Eine antiandrogene Therapie wurde bei den operierten Patienten weniger häufiger angewandt (Unterschied 25 Prozentpunkte; 95 Prozent CI, 17,7 bis 32,3). Der Vorteil der operativ Behandelten im Hinblick auf die Prostatakarzinommortalität war bei den jüngeren Männern unter 65 Jahre (relatives Risiko 0,45) sowie bei Männern mit intermediate-risk Prostatakarzinom (relatives Risiko 0,38) größer. Aber auch bei den älteren Männern der radikal prostatektomierten Gruppe zeigte sich ein Vorteil im Hinblick auf das Risiko, Metastasen zu entwickeln (relatives Risiko 0,68; P=0,04).

Schlussfolgerung: Die verlängerte Verlaufsbeobachtung bestätigt eine substanzielle Reduktion der Mortalität nach radikaler Prostatektomie. Die number needed to treat, um einen prostatabedingten Tod zu verhindern, verringert sich zunehmend – je nach Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und je nach Tumorrisikogruppe. Ein großer Anteil der Langzeitüberlebenden in der Watchful-Waiting-Gruppe bedurften keiner palliativen Therapie.

Kommentar: Dies ist die dritte Auswertung der weltbekannten schwedischen Studie nach der ersten Publikation im Jahre 2008 und der zweiten im Jahre 2011 im New England Journal of Medicine. Diese Studie gehört zu den ganz wenigen, die randomisiert prospektiv den Wert der lokalen operativen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms im Vergleich zu einem Kontrollarm (Watchful-Waiting) vergleicht. Drei Punkte werden unseres Erachtens deutlich:

1. Auch nach langer Beobachtungszeit bestätigt sich der Vorteil der operativ behandelten gegenüber den beobachteten Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom.
2. Je länger die Verlaufsbeobachtung andauert, desto deutlicher wird der Benefit der operativ behandelten Gruppe. Der mittlere Verlauf der jetzigen Auswertung beträgt 13,4 Jahre mit einer Spanne von drei Wochen bis 23,2 Jahre. Die kumulative Inzidenz vom Prostatakrebstod nach 18 Jahren betrug 17,7 Prozent in der operativ behandelten und 28,7 Prozent in der Watchful-Waiting-Gruppe. So ist die elfprozentige Differenz zu verstehen. Das relative Risiko an Prostatakrebs zu versterben ist mit 0,56 fast doppelt so hoch in der Watchful-Waiting-Gruppe (44 Prozent).
3. Die dritte Erkenntnis ist die Beobachtung der Metastasenhäufigkeit in beiden Gruppen. Sehr häufig wird der Wert einer Therapie bei einem lokalisiertem Prostatakarzinom oder auch die Wertigkeit eines PSA-Screenings im Hinblick auf die dadurch verhinderte Prostatakarzinom mortalität wiedergegeben. In vielen Studien fehlt der Hinweis auf die Morbidität, die durch den sehr langsamen Verlauf bedingt ist und spätestens ab dem Stadium der Metastasierung die Lebensqualität massiv reduziert. Das Auftreten von Metastasen sowie der Einsatz der antiandrogenen Therapie sind recht gute Surrogatparameter, um auch Auskunft über den Benefit einer Therapie im Hinblick auf diese Morbidität zu geben. Nach 18 Jahren hatten 26,1 Prozent der Patienten in der operativen Gruppe und 38,3 Prozent in der Watchful-Waiting-Gruppe Metastasen. Das relative Risiko Metastasen zu verhindern beträgt hier also auch 43 Prozent. 145 Männer der operativ behandelten Gruppe und fast doppelt so viele – nämlich 235 Männer – der Watchful-Waiting-Gruppe benötigten im Verlauf eine antiandrogene Therapie. Auch hier wird deutlich, dass dieser Unterschied bei längerer Verlaufsbeobachtung zunimmt. Nach 18 Jahren Verlaufsbeobachtung hatten etwa 60 Prozent der Männer in der Watchful-Waiting-Gruppe – im Vergleich zu 40 Prozent in der radikalen Prostatektomie-Gruppe – eine palliative Therapie.

Als weitere Analyse liefern die Autoren eine Stratifizierung in Männern unter versus älterer Männer über 65 Jahre. Hier werden die Unterschiede in allen Kategorien (prostatakarzinomspezifisches Überleben, Metastasenhäufigkeit und antiandrogene Therapie) noch deutlicher. Die Zahl derer, die behandelt werden müssen, um einen Prostatakarzinomtod zu vermeiden, betrug nur vier anstatt acht für die gesamte Gruppe. Bei den Älteren gab es zwar keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den prostatakrebsbedingten Tod, wohl aber im Hinblick auf die Metastasenbildung und die Notwendigkeit einer antiandrogenen Therapie.

Interessant ist auch die separate Analyse der sogenannten low-risk-Tumore. Hier zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied in der prostatakarzinombedingten Mortalität, wohl aber in der allgemeinen Mortalität und, was uns wichtig erscheint, im Hinblick auf die Metastasenbildung von etwa 10,6 Prozent.

Generell ist zu berücksichtigen, dass die Selektion der Patienten der Studienkohorte jetzt nicht mehr ganz der heutigen Patientenselektion entspricht, da nur 12 Prozent einen T1c-Tumor hatten und der mittlere PSA-Wert vor Therapie 13 µg/l betrug. Diese Selektion entspricht eher der, die wir heute als intermediate- und high-risk-Patienten ansehen.

Schließlich zeigt die Beobachtung, dass ein deutlicher Unterschied sich erst nach mittlerem Verlauf von 18 Jahren bewährt. Sie zeigt ebenso, dass wir auch bei anderen, neuen Therapieformen Langzeiterfahrung brauchen, bevor wir sie außerhalb von Studien als gesichert unseren Patienten anbieten können. Hierzu zählen beispielsweise die neuere Form der Strahlentherapie oder die Techniken der fokalen Therapie.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefonnummer: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315

Faxnummer: +49 (0)40 7410-51323

E-Mail: info@martini-klinik.de

www.martini-klinik.de