

Eine multizentrische Analyse der perioperativen Ergebnisse von 106 Männern nach radikaler Prostatektomie bei metastasiertem Prostatakarzinom

(A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation)

Autoren: Prasanna Sooriakumaran ^{a,b}, Jeffrey Karnes ^c, Christian Stief ^d, Bethan Copsey ^e, Francesco Montorsi ^f, Peter Hammerer ^g, Burkhard Beyer ^h, Marco Moschini ^c, Christian Gratzke ^d, Thomas Steuber ^h, Nazareno Suardi ^f, Alberto Briganti ^f, Lukas Manka ^g, Tommy Nyberg ^b, Susan J. Dutton ^e, Peter Wiklund ^{b,i}, Markus Graefen ^{h,*}

- a Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK;
- b Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;
- c Mayo Clinic Department of Urology, Rochester, USA;
- d Department of Urology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany;
- e Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK;
- f Department of Urology, San Raffaele Hospital, Milan, Italy;
- g Department of Urology/Uro-oncology, Academic Hospital Braunschweig, Brunswick, Germany;
- h Martini-Klinik, Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany;
- i Uro-clinic, St. Goran Hospital, Stockholm, Sweden

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Alexander Haese

Hintergrund

Mehrere klinische Studien untersuchen gegenwärtig die radikale Intervention in Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Allerdings besteht ein Mangel an Daten bezüglich der Sicherheit der radikalen Prostatektomie in diesen Patienten.

Ziel: Untersuchung des perioperativen Ergebnisses und der Kurzzeitkomplikationen nach radikaler Prostatektomie bei lokal resektablem, fernmetastasierten Prostatakarzinom.

Design, Umfeld und Teilnehmer

Eine retrospektive Fallserie von 106 Patienten, mit in den Jahren 2007 bis 2014 neu diagnostiziertem, metastasierten (M1) Prostatakarzinom aus den USA, Deutschland Italien und Schweden.

Intervention

Radikale Prostatektomie und erweiterte Lymphadenektomie

Ergebnismessung und statistische Analyse

Deskriptive Statistik wurde angewandt um den Status des chirurgischen Absetzungsrandes, die Kontinenz, die Rate der stationären Wiederaufnahme, der operativen Revision und die Gesamtkomplikationsrate 90 Tage postoperativ sowie 21 spezifische Komplikationen zu erfassen. Kaplan-Meier-Analyse wurde verwendet, um das Überleben abzuschätzen. Ergebnisvariationen zwischen den operativen Zentren und zwischen M1a und M1b-Subgruppen wurden untersucht.

Ergebnisse und Limitationen

79,2% aller Patienten erlebten einen komplikationsfreien Verlauf; positive Absetzungsränder fanden sich in 53,8%, Lymphozelen in 8,5% und Wundinfektionen in 4,7%; diese Zahlen waren höher als in einer Meta-Analyse der offenen radikalen Prostatektomie bei der etablierten Indikation. Nach einem medianen Nachsorgeintervall von 22,8 Monaten waren 94/106 (88,7%) aller Patienten noch am Leben. Die wesentliche Limitierung der Studie sind ihre retrospektive Natur, unterschiedliche Selektionskriterien und das kurze Nachsorgeintervall.

Schlussfolgerung

Radikale Prostatektomie für Männer mit lokal resektablem, fernmetastasierten Prostatakarzinom erscheint in erfahrenen Händen und streng selektierten Patienten eine sichere Therapieoption darzustellen. Gesamt- und spezifische Komplikationsraten stehen in Beziehung zum operativen Eingriff und sind nicht höher als bei einer radikalen Prostatektomie, die unter etablierter Indikation vorgenommen wird; die erweiterte Lymphadenektomie, hier in der gesamten Kohorte durchgeführt, trägt, im Vergleich zu Studien, in denen diese nur vereinzelt durchgeführt wurde, zu einer höheren Rate an spezifischer Morbidität bei.

Patientenzusammenfassung

Männer, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom über die Prostata hinaus präsentieren, werden zunehmend einer Therapie zugeführt, die die Prostata selbst mit umfasst. Aufgrund der Ergebnisse unserer 106 Patienten, erscheint die operative Therapie in dieser Situation eine sichere Option für bestimmte Patienten.

Kommentar der Martini-Klinik

Wir haben die vorliegende Arbeit als Publikation des Monats gewählt, weil sie zeigt, dass die radikale Prostatektomie trotz (Oligo)-Metastasierung zwar selten vorkommt, aber dennoch – in selektionierten Patienten – kein Tabu ist: Die Fallserie entstand durch Zusammentragen der Patientendaten aus mehreren Zentren, die diese Form der Therapie den Patienten nach sehr ausführlicher Information angeboten haben, und in denen diese Option bei den Patienten auf Akzeptanz gestoßen ist. Diese Arbeit ist daher zunächst einmal eine Offenlegung einer zur Zeit zwar noch seltenen, aber durchaus vorhandenen Vorgehensweise.

Zweitens erlauben die klinisch guten Ergebnisse bezüglich der Sicherheit des Eingriffes die Initiierung randomisierter Studien mit der Hypothese eines verbesserten karzinomspezifischen Überlebens bei lokaler Therapie von oligometastasierten Prostatakarzinompatienten im Vergleich zu alleiniger palliativer systemischer Therapie. Bereits mehrere solcher Studien rekrutieren aktiv, so auch in der Martini-Klinik die gRAMPP-Studie (www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/g-rampp-studie). Wenn es sich bewahrheiten sollte, dass sich ein verbessertes Überleben in diesen Studien ergäbe, wäre dieses eine fundamentale Änderung in der Herangehensweise an M1-Patienten. Es bedeutet aus klinischer Sicht zum Einen, dass der Urologe in einem viel größeren Anteil bereits präoperativ mit dem Patienten die Notwendigkeit des multimodalen Therapiekonzeptes besprechen muss, als es „früher“ üblich war. Zum anderen können aber

zahlreiche lokale Komplikationen der rein palliativen Therapie vermieden werden, so dass die Lebensqualität – ein nicht wegzudenkender Faktor in der Therapieentscheidung – sich posttherapeutisch verbessern dürfte. Lebensqualitätsmessungen sind daher unerlässlicher Bestandteil der erwähnten randomisierten Studien.

Ein solcher Paradigmenwechsel erscheint jetzt möglicherweise unrealistisch. Wenn wir uns jedoch erinnern, dass bis vor wenigen Jahren die radikale Prostatektomie bei Vorliegen positiver Lymphknoten abgebrochen wurde wird deutlich, wie rasch vermeintlich „in Stein gehauene“ Prinzipien veraltet sein können – im Falle der lokalen Therapie bei positiven Lymphknoten sogar ohne dass je eine randomisierte Studie sich dieser Fragestellung angenommen hat. Noch können wir in oligometastasierten Patienten – außer der operativen Sicherheit – keine Evidenz für den Patientenbenefit einer lokalen Therapie führen. Sollte sich aber eine – dann Level 1-Evidenz – für ein verbessertes karzinomspezifisches Überleben zeigen, werden wir einen erneuten Paradigmenwechsel in diesen Patienten erleben, und diese Therapieoption in kürzester Zeit zum Standard-of-care werden.

Kommentar European Urology

Unmittelbar nach der EPub-Veröffentlichung haben zwei Arbeitsgruppen die vorliegende Arbeit kommentiert:

Voogd (Department of Epidemiology and Medical Oncology, Maastricht) und Verhoeven (Department of Research, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, Utrecht, The Netherlands) betonten in Ihrem Kommentar zunächst die auffälligen Ähnlichkeiten zwischen Prostata- und Mammakarzinom: Bei beiden stellen M1-Patienten nur einen geringen Teil aller Patienten dar, wahrscheinlich bedingt durch die Anwendung des PSA-Wertes beziehungsweise der Mammographie. Weiterhin wird die Hormonabhängigkeit beider Entitäten erwähnt. Die Autoren schreiben, dass die systemische Therapie des Mammakarzinoms zu einer höheren verbleibenden Lebenserwartung des metastasierten Mammakarzinoms geführt hat, und betonen so die zunehmende Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle trotz metastasiertem Stadium. Unbestritten ist, dass randomisierte Studien fehlen, die die Rolle der lokalen Resektion im Falle eines metastasierten Prostatakarzinoms klären. Die zur Zeit beste Möglichkeit, die Evidenz in dieser Fragestellung zu erhärten bietet das schwedische PCBaSe-Datenset, ein umfassendes populationsbasiertes Datenset von >98% aller schwedischen Männer, die mit einem Prostatakarzinom seit 1998 diagnostiziert wurden und >98% Datenerfassung von nahezu allen relevanten Daten, einschließlich PSA, Tumor Grad, Tumorstadium, Alter, Charlson Comorbidity Index, Jahr der Behandlung, und sozio-demographischen Faktoren. Aus einer früheren Publikation geht hervor, dass über 1000 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom lokal (radikale Prostatektomie oder Bestrahlung) behandelt wurden. Diesen wurden Männer gegenübergestellt, die lediglich mit einer antiandrogenen Therapie behandelt wurden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im „other cause survival“, was für eine hohe Vergleichbarkeit beider Gruppen spricht. Jedoch fanden sich signifikante Unterschiede im prostatakarzinomspezifischen Überleben, auch nach multivariabler Analyse. Diese Daten liefern die zur Zeit beste Evidenz um die Rolle der radikalchirurgischen Therapie in Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom zu erfassen, wenn auch, wie Voogd und Verhoeven schreiben, randomisierte Studien fehlen. Allerdings sind solche Studien bereits initiiert, so die gRAMMP-Studie in Deutschland, mit Partnerstudien in Italien und Schweden, ebenso wie die „TRoMbone (=Testing Radical Prostatectomy in men with prostate cancer and oligoMetastases to the bone)“-Studie aus dem Vereinigten Königreich, um so die Evidenzlage wie vorgeschlagen zu verbessern.

Es bleibt zu klären, welche M1-Patienten einer lokalen Therapie zugeführt werden sollen. Relevant ist hier die Frage nach dem weiteren PCa-spezifischen Überleben. In einer Studie von Fossati et al zeigte sich, dass nur Patienten mit einer prostatakarzinomspezifischen Mortalität von <40% nach 3 Jahren von einer lokalen Therapie profitierten. Aus diesem Grunde werden in der TRoMbone-Studie, wie auch in der gRAMPP-Studie nur oligometastasierte Patienten eingeschlossen, da zu erwarten ist, dass der Überlebensvorteil in oligometastasierten Patienten größer ist, als in Patienten mit sehr hoher Metastasenlast. Dieses ist umso bedeut-

samer, da ja im Interventionsarm zusätzliche Morbidität und ggf. Mortalität zu erwarten ist, welche in adäquatem Verhältnis zum zu erwartenden Benefit für den Patienten stehen muss, und daher nur bei den Patienten angewandt werden sollte, in denen die höchste Aussicht auf einen Überlebensvorteil absehbar ist. Zusätzlich wird aus dem Tumorgewebe des Primarius und aus den Metastasen ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn, etwa durch Tumormarker oder genetisches Profil erwartet.

Der Vergleich zu Colorektalen Karzinomen zum Prostatakarzinom ist nicht so einfach zu führen wie der Vergleich Mammakarzinom zum Prostatakarzinom, wie Neuget and Gelmann herausarbeiten. Während bekannt ist, dass die radikale Prostatektomie lokale Symptome palliiert, ist ihr Effekt auf Langzeitkontrolle/Heilung oder synergistische Effekte mit paralleler systemischer Therapie unklar. Aus genau diesem Grunde werden Studien wie TRoMbone und gRAMPP benötigt. Korrekterweise weisen Neuget and Gelmann darauf hin, dass Metastasen Ursprung für weitere Metastasen sein können, ohne vom Primarius beeinflusst zu werden. Ebenso findet sich aber auch ausreichende Evidenz, dass zirkulierende Tumorzellen vor radikaler Prostatektomie eine Metastasierung verursachen können, wohingegen das Metastasierungspotential nach lokaler Therapie geringer ist, so dass es nicht ausgeschlossen ist, dass der Primarius zur Entwicklung von zirkulierenden Tumorzellen mit Metastasierungspotential beiträgt. Aus diesem Grunde erscheint es auch naheliegend, dass der Tumorkontrolleffekt durch eine lokale Therapie höher ist, wenn die Anzahl von Metastasen noch gering ist, was wiederum die Rationale des Einschlusses nur oligometastasierter Patienten bestärkt. Eine erweiterte Lymphadenektomie ist Standard beim Hochrisiko-Prostatakarzinom, und unter Berücksichtigung des Zusammenspiels von Primarius und Lymphknoten ist es klar, dass jede operative Intervention Prostata und Lymphabflussgebiet sanieren sollte.

Kommentar der Martini-Klinik

Der Kommentar von Neuget and Gelmann ist aus unserer Sicht in weiten Teilen ausgeglichen, jedoch erscheint die Schlussfolgerung, dass die Evidenzlage gegen die radikale Prostatektomie spricht, nicht nachvollziehbar, insbesondere wenn man die signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität berücksichtigt. Diese Schlussfolgerung kann aus unserer Sicht so nicht gezogen werden, insbesondere wenn man die Sicherheit des Operativen Eingriffes – wie in unserer Studie an 106 Patienten demonstriert – einbezieht.

Martini-Klinik am UKE GmbH
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Telefon: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315
Fax: +49 (0)40 7410-51323
E-Mail: info@martini-klinik.de

www.martini-klinik.de