

Literatur des Monats September 2016

AS, RP und Strahlentherapie des lokalisierten PCa: Ergebnisse nach 10 Jahren

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Derya Tilki

10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer

(10-Jahres Ergebnisse nach Aktiver Überwachung, radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms)

Autoren: F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding, M. Davis, T.J. Peters, E.L. Turner, R.M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth, E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D.J. Rosario, E. Rowe, and D.E. Neal, for the ProtecT Study Group.
New England Journal of Medicine 09/2016

Hintergrund

Die vergleichende Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen für das PSA-detektierte Prostatakarzinom bleibt bisher unklar.

Methoden

Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie für die Behandlung des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms wurden miteinander verglichen. Zwischen 1999 und 2009 erhielten insgesamt 82,429 Männer zwischen 50 und 69 Jahren einen PSA-Test; 2664 hatten die Diagnose eines lokalisierten Prostatakarzinoms und 1643 stimmten einer Randomisierung in die Aktive Überwachung (545 Männer), radikale Prostatektomie (553), oder Strahlentherapie (545) zu. Primärer Endpunkt war die prostatakrebspezifische Mortalität bei einem medianen Follow-up von 10 Jahren. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Raten eines Krankheitsprogresses, von Metastasen und Gesamtmortalität. (Studie finanziert durch das National Institute for Health Research; Current Controlled Trials number, ISRCTN20141297; ClinicalTrials.gov number, NCT02044172.)

Ergebnisse

Es gab insgesamt 17 prostatakrebspezifische Todesfälle: 8 in der Gruppe der Aktiven Überwachung, (1.5 Todesfälle pro 1000 Person-Jahre; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0.7 bis 3.0), 5 in der Gruppe der Radikalen Prostatektomie (0.9 pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 0.4 bis 2.2) und 4 in der Gruppe der Strahlentherapie (0.7 pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 0.3 bis 2.0); der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p=0.48$ für den Gesamtvergleich). Außerdem gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtmortalität (169 Todesfälle insgesamt; $p=0.87$ für den Vergleich der drei Gruppen). In der Gruppe der Aktiven Überwachung entwickelten mehr Männer Metastasen (33 Männer; 6.3 Fälle pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 4.5 zu 8.8) als Männer in der Gruppe der Radikalen Prostatektomie (13 Männer; 2.4 pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 1.4 zu 4.2) oder der Strahlentherapie (16 Männer; 3.0 pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 1.9 to 4.9) ($p=0.004$ für den Gesamtvergleich). Höhere Raten eines Progresses waren in der Gruppe der Aktiven Überwachung zu beobachten (112 Männer; 22.9 Fälle pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 19.0 zu 27.5) im Vergleich zur Radikalen Prostatektomie-Gruppe (46 Männer; 8.9 Fälle pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 6.7 zu 11.9) oder der Strahlentherapie-Gruppe (46 Männer; 9.0 Fälle pro 1000 Person-Jahre; 95 % CI, 6.7 to 12.0) ($P<0.001$ für den Gesamtvergleich).

Schlussfolgerung

Bei einem medianen Follow-up von 10 Jahren war die prostatakrebspezifische Mortalität gering unabhängig von der Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den durchgeführten Therapieformen. Radikale Prostatektomie und Strahlentherapie waren assoziiert mit geringerer Inzidenz eines Progresses und Metastasen im Vergleich zur aktiven Überwachung.

Kommentar

Die Behandlung des klinisch lokalisierten, PSA-detektierten Prostatakarzinoms bleibt kontrovers. Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland mit steigender Tendenz auf aktuell ca. 65.800 Neuerkrankungen pro Jahr sowie die dritthäufigste Krebstodesursache mit mehr als 12.000 Todesfällen pro Jahr (<http://www.rki.de>). In den letzten Jahren stieg insbesondere die Zahl der Patienten mit frühen, lokal begrenzten Stadien (T1-2, N0, M0), die einer potenziell kurativen Versorgung unterzogen werden können, an. Diese Stadienverschiebung ist auf eine bessere Vorsorge und insbesondere auf den weitverbreiteten Einsatz des PSA-Wertes zurückzuführen.

Entsprechend der Leitlinien der urologischen Gesellschaften stellen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie sowie, in Abhängigkeit von der Histologie, die Niedrigdosis (LDR)- oder Hochdosis (HDR)-Brachytherapie und die Aktive Überwachung valide Therapieoptionen dar. Jedoch profitiert ein gewisser Anteil an Patienten möglicherweise nicht von einer Intervention, da das Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose entweder indolent oder bereits disseminiert ist.

In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden die onkologischen Ergebnisse der Aktiven Überwachung, der Radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie für das klinisch lokalisierte, PSA-detektierte Prostatakarzinom nach einem medianen Follow-Up von 10

Jahren miteinander verglichen. Wesentliche Ergebnisse aus dieser Studie sind nachfolgend nochmals aufgeführt:

- 1643 Männer wurden randomisiert: 545 Männer erhielten eine Aktive Überwachung, 553 Männer eine radikale Prostatektomie und 545 Männer eine Strahlentherapie (das Protokoll hierzu beinhaltete neoadjuvante anti-androgene Therapie für 3 bis 6 Monate vor und gleichzeitig mit 3D-konformaler Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 74 Gy in 37 Fraktionen).
- Patientencharakteristika waren die folgenden: Medianes Alter der Teilnehmer betrug 62 Jahre (50 bis 69 Jahre), medianer PSA-Wert lag bei 4.6 ng/ml (3.0 bis 19.9), 77 % der Patienten hatten ein Gleason 6-Prostatakarzinom, 21 % der Patienten hatten ein Gleason 7-Prostatakarzinom, 76 % hatten ein cT1c Stadium; es gab keine signifikanten Unterschiede bei Einschluss zwischen den drei randomisierten Gruppen.
- Ein Viertel der Patienten in der Aktiven Überwachung erhielt eine definitive Behandlung innerhalb von 3 Jahren und mehr als die Hälfte innerhalb von 10 Jahren. 44 % der Patienten in der Gruppe der Aktiven Überwachung haben keine definitive Therapie erhalten und damit die therapieassoziierten Nebenwirkungen gemieden.
- Männer in der Gruppe der Aktiven Überwachung hatten ein erhöhtes Risiko ($p=0.004$) Metastasen zu entwickeln (ossär, viszeral oder lymphogen in der Bildgebung oder ein PSA über 100 ng/ml) ($p=0.004$), mit einer mehr als zweifachen Inzidenz im Vergleich zur Radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie (6.3 pro 1000 Person-Jahre versus 2.4 bzw. 3.0 pro 1000 Person-Jahre).
- Das prostatakrebspezifische Überleben betrug mindestens 98.8 % in allen Gruppen, und es gab keine signifikanten Unterschiede in den drei randomisierten Gruppen ($p=0.48$).
- Die Gesamtmortalität war ebenfalls gering und lag bei etwa 10 %.

Zusammenfassend ist dies die erste randomisierte Studie mit einem 10-Jahres Follow Up, die die Aktive Überwachung, Radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie direkt miteinander vergleicht. Zunächst gilt es, die Autoren zu beglückwünschen, dass diesen die Komplettierung einer randomisierten Studie zu Aktiver Überwachung, Radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie gelungen ist. Die Autoren berichten, dass es zwischen den drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied im prostatakrebspezifischem sowie im Gesamtüberleben gibt. Gleichzeitig können sie zeigen, dass die Aktive Überwachung mit einer erhöhten Rate an Progress und Metastasen einhergeht.

Limitationen der Studie beinhalten die folgenden Punkte:

1: Die Studienpopulation bestand überwiegend aus low-risk Patienten (77 % der Patienten hatten ein Gleason 6-Prostatakarzinom; siehe oben für weitere Patientencharakteristika), die für eine Aktive Überwachung in Frage kommen, da sie ein geringes Risiko eines Progresses haben. Klinisch relevanter wären heutzutage Patienten mit intermediate und high risk-Prostatakarzinom, auch um Unterschiede in den Ergebnissen zwischen Radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie finden zu können.

2: Die Prostatakarzinommortalität war nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren sehr gering und lag bei 1 %. Es gab insgesamt nur 17 prostatakrebsbedingte Todesfälle. Damit ist der jetzige

Zeitpunkt für eine Mortalitätsanalyse viel zu früh und Schlussfolgerungen sind mit Vorsicht zu betrachten. Die Initiatoren der Studie waren von einer Mortalität von 10 % ausgegangen nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren.

3: Schließlich ist die definitive Therapie der inkludierten Patienten nicht nach aktuellen Standards erfolgt (Strahlentherapie: keine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Radikale Prostatektomie: 24 % positive Schnittränder), was möglicherweise die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

Ein längeres Follow-up wird einige Fragen beantworten können, während andere Aspekte unbeantwortet bleiben werden, da die Studie, die vor 20 Jahren initiiert wurde, damals nicht hierfür angelegt war.

[mehr Literatur zum Thema](#)

[mehr zu Prof. Tilki](#)

[mehr über die Martini-Klinik](#)