

Literatur des Monats Juni 2018

5-Jahres-Ergebnisse nach Fokaler Therapie beim nicht metastasierten Prostatakarzinom

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Derya Tilki

A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer

Autoren: Stephanie Guillaumier, Max Peters, Manit Arya, Naveed Afzal, Susan Charman, Tim Dudderidge, Feargus Hosking-Jervis, Richard J Hindley, Henry Lewi, Neil McCartan, Caroline M Moore, Raj Nigam, Chris Ogden, Raj Persad, Karishma Shah, Jan van der Meulen; Jaspal Virdi, Mathias Winkler, Mark Emberton, Hashim Uddin Ahmed
European Urology, in press, 06/2018

Hintergrund

Derzeit wird das klinisch signifikante, nicht metastasierte Prostatakarzinom mittels Ganzdrüsen-Therapie behandelt. Dieser Ansatz ist wirksam, kann aber auch Nebenwirkungen (wie Inkontinenz, Impotenz, rektale Fisteln) haben. Ziel dieser Arbeit war es, onkologische Daten 5 Jahre nach fokaler HIFU (high-intensity focused ultrasound) zur Behandlung einzelner Karzinombereiche in der Prostata zu untersuchen.

Methoden

Dies war eine prospektive Studie mit 625 konsekutiven Patienten mit nicht metastasiertem, klinisch signifikantem PCa, die einer fokalen HIFU-Therapie (Sonablate) unterzogen wurden zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2015. Eine Mindestnachbeobachtung von 6 Monaten war für 599 Patienten verfügbar. 505 Patienten (84 %) hatten ein Intermediate-Risiko oder Hochrisiko-PCa. Die Erkrankung wurde mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRI) in Kombination mit gezielten und systematischen Biopsien oder transperinealen Mappingbiopsien lokalisiert. Bereiche von signifikantem PCa wurden behandelt. Das Follow-up beinhaltete die PSA-Bestimmung, mpMRI und Biopsien. Der primäre Endpunkt, das Failure-freie Überleben (FFS), wurde definiert als Freiheit von radikaler oder systemischer Therapie, Metastasen und krebsspezifischer Mortalität.

Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 56 Monate (Interquartilsabstand [IQR] 35-70). Das mediane Alter betrug 65 Jahre (IQR 61-71) und der mediane präoperative PSA-Wert betrug 7,2 ng/ml (IQR 5.2-10.0). Das FFS betrug 99 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 98-100 %) nach 1 Jahr, 92 % (95 % CI 90-95 %) nach 3 Jahren und 88 % (95 % CI 85-91 %) nach 5 Jahren. Für die gesamte Patientengruppe betrug das metastasenfremde, krebsspezifische und Gesamtüberleben nach 5 Jahren 98 % (95 % CI 97-99 %), 100 % und 99 % (95 % CI 97-100 %). Von den Patienten, die validierte Fragebögen beantworteten, waren 241/247 (98 %) kontinent (pad-frei), und keiner brauchte mehr als 1 Vorlage/Tag. Limitation war unter anderem das Fehlen einer längeren Nachbeobachtungszeit.

Schlussfolgerung

Die fokale Therapie ist für ausgewählte Patienten mit klinisch signifikantem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom mittelfristig wirksam und hat eine geringe Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen.

Kommentar

Mit der sich jüngst immer weiter verbesserten Fähigkeit, die Lokalisation und das Ausmaß eines Prostatakarzinoms mithilfe des mpMRI und verbesserten Biopsietechniken (siehe Literatur des Monats April 2018) zu definieren, geht ein anhaltendes Interesse an fokalen Therapiestrategien einher mit der Prämisse, behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu vermeiden und dennoch gute onkologische Ergebnisse beizubehalten.

Jedoch gilt die fokale Therapie als experimentell, und dies könnte möglicherweise immer so bleiben, da sich randomisierte Studien bei lokalisiertem Prostatakarzinom stets als schwierig und teuer erwiesen haben.

In der vorliegenden Studie berichten Guillaumier et al. über ein prospektives, multizentrisches Register der fokalen Therapie mittels hochintensiv fokussiertem Ultraschall (HIFU) (Guillaumier et al. Eur Urol, in press) bei Männern mit überwiegend klinisch signifikantem PCa. Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden insgesamt 625 Patienten in neun Zentren unter Nutzung verschiedener Protokolle mit fokaler HIFU behandelt. Die Patienten wurden hierzu basierend auf mpMRI-Befunden und einer Mischung aus systematischen und gezielten Biopsien ausgewählt. Bis zu zwei Nachbehandlungen mit HIFU waren erlaubt, ohne dass eine fokale Therapie als fehlgeschlagen galt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Überleben ohne Therapieversagen („Failure-freies Überleben“ (FFS)), definiert als Vermeidung der Salvage-Lokaltherapie und/oder Androgendepriprivationstherapie oder der Entwicklung von Metastasen. Interessanterweise wurden Prostatabiopsien nicht als Teil der Nachbeobachtung vorgeschrieben, die primär unter Verwendung einer Kombination von PSA-Tests und mpMRIs durchgeführt wurde.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten (IQR 35-70), betrug das FFS 99 % nach 1 Jahr und 88 % nach 5 Jahren. Das metastasenfremde Überleben (MFS) nach 5 Jahren betrug 98 %. Die Komplikationsraten waren niedrig, und 98 % der Patienten, die den Fragebogen beantwortet hatten, waren kontinent (pad-frei).

Obwohl diese Daten von einem prospektiven Register und nicht aus einer strikten multizentrischen Studie stammen, liefern sie dennoch einige interessante und ermutigende Daten zur Unterstützung der Rolle der fokalen Therapie bei Männern mit klinisch signifikantem, lokalisiertem Prostatakrebs. Das Failure-freie Überleben (zumindest nach der Definition der Autoren) und MFS-Raten sind hoch. Alle teilnehmenden Zentren sind in HIFU erfahren und die Morbiditätsraten sind niedrig. Es gibt jedoch einige Vorbehalte, die berücksichtigt werden müssen, bevor man die optimistischen Schlussfolgerungen, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, vollständig annehmen kann.

1. In Bezug auf onkologische Ergebnisse fassen die Autoren in ihrer Einleitung treffend zusammen, dass der Überlebensvorteil durch radikale Behandlung oft über 10-15 Jahre im Vergleich zu einer Strategie der aktiven Überwachung gesehen wird. Wir müssen dies bei der Interpretation der onkologischen Ergebnisse in dieser Studie berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit haben 83 % der Patienten ein primäres Gleason-Muster 3. Daher würde man nicht erwarten, dass Endpunkte wie MFS und Prostatakrebs-spezifische Mortalität innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von weniger als fünf Jahren relevant werden. Darüber hinaus spiegeln die sehr niedrigen Raten der Salvage-Lokaltherapie in dieser Studie (Salvage-Radikale Prostatektomie (RP): 8 (1,3 %) Patienten; Salvage-Radiotherapie (RT): 36 (5,8 %) Patienten) nicht unbedingt eine ausgezeichnete lokale Kontrolle wider. Vielmehr könnten sie das Fehlen einer biopsiegetriebenen Bestimmung des Krebsstatus in diesem Register widerspiegeln. Nur ca. ein Drittel der Patienten wurde einer Biopsie nach fokaler Therapie unterzogen, daher ist die wahre Rate von persistierendem und/oder rezidivierendem Krebs bei diesen Patienten unbekannt. Ob sich dies mit längerer Nachbeobachtung in einer erhöhten Metastasierungsrate manifestiert, ist nicht bekannt.

2. In Bezug auf die funktionellen Ergebnisse berichten die Autoren, dass 98 % der Patienten zum Zeitpunkt 2-3 Jahre pad-frei waren. Jedoch haben nur ca. ein Drittel der Patienten die Fragebögen diesbezüglich zurückgesendet. Daten zur Erektile Funktion werden in der vorliegenden Studie nicht berichtet. Die niedrige Rücklaufquote der Fragebögen macht es schwierig, die Daten zur Lebensqualität definitiv zu kommentieren, doch kann man zumindest beobachten, dass diese Ergebnisse im Vergleich zu RP oder RT innerhalb dieser Limitationen ermutigend erscheinen.

Ungeachtet der genannten Limitationen, gibt es eine unausweichliche Schlussfolgerung, die nicht nur für die fokale Therapie des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms gilt, sondern auch für die Rolle der Bildgebung bei der Früherkennung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die Schlussfolgerung ist: Wenn Patienten und Urologen das mpMRI für die Früherkennung des Prostatakarzinoms und die fokale Therapie zur Behandlung klinisch signifikanter Prostatakarzinome vollständig annehmen werden, dann muss eine angemessene Menge an Unsicherheit von diesen akzeptiert werden. Dies beinhaltet die Unsicherheit über die Menge unerkannter, zu wenig behandelter und unbehandelter Prostatakarzinome, die Ungewissheit über die beste fokale Technologie und Follow-up-Strategie sowie die Unsicherheit über die langfristigen onkologischen Ergebnisse.

Auf der anderen Seite ist es wahrscheinlich, dass Vorteile in der Lebensqualität mindestens kurzfristig zu verzeichnen sind durch die Vermeidung einer Diagnose eines Low-Risk-Prostatakarzinoms und einer definitiven Therapie mittels RP und RT mit ihren Risiken der Inkontinenz und Impotenz. Das Navigieren dieser Entscheidungen erfordert eine komplexe Beratung und eine Akzeptanz dieser Unsicherheiten durch sowohl die Urologen als auch die Patienten.

Die fokale Therapie wird in der Martini-Klinik aufgrund der vielversprechenden Daten als Primärtherapie zur Behandlung eines oder mehrerer Tumorareale bei hochselektionierten Patienten angeboten. Voraussetzungen beinhalten ein Gleason 3+3 oder 3+4 PCa mit einem maximalen Gleason 4 Anteil von 30 %, PSA < 15ng/ml, maximal zusammenhängender Tumorherd 6 mm sowie ein ausnahmslos einseitiger Befund anhand mpMRT und Biopsie der Prostata. Darüber hinaus wird das Lebensalter besonders berücksichtigt und die Indikation zur fokalen Therapie bei jüngeren Patienten sehr zurückhaltend gestellt aufgrund des experimentellen Ansatzes. In Analogie zur aktiven Überwachung erfolgt zur weiteren Selektion eine Bestätigungsbiopsie. In jedem Fall wird zur Nachbeobachtung eine Kontrollbiopsie nach 1 Jahr durchgeführt. Das weitere Follow-up erfolgt dann anhand der PSA-Kinetik.

Weitere Informationen zur Auswahl von Patienten, Behandlungsablauf und Nachbeobachtung finden Sie unter <https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/diagnose-und-therapie/fokale-therapie/>.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Derya Tilki](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)