



## ProtecT-Studie für Prostatakrebs

# Unsere Interpretation der ersten Ergebnisse

Die Veröffentlichung der Ergebnisse der ProtecT-Studie wurde mit Spannung erwartet. Verschiedene Interessenvertreter im Zusammenhang mit dem Thema Prostatakrebs haben geduldig auf eine Antwort gewartet, ob Bestrahlung oder Chirurgie besser geeignet wäre, um Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom zu behandeln, und – die wohl brennendere Frage – ob eine der beiden Therapieoptionen der aktiven Überwachung vorzuziehen wäre.

**A**ls erste und wahrscheinlich einzige Grad-I-Evidenzstudie, die die langfristigen Auswirkungen von Chirurgie, Bestrahlung und aktiver Überwachung auf das Therapie-Outcome und die Lebensqualität von Prostatakrebspatienten vergleicht, ist die bisher erfolgreiche Durchführung der Studie eine Meisterleistung. Mehr als 1600 Männer mit lokalisiertem Prostatakrebs, die aus einer größeren Gruppe von mehr als 2600 Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom in die Studie inkludiert wurden, erhielten nach Randomisierung in 3 Gruppen entweder eine aktive Überwachung (n=545), eine radikale Prostatektomie (n=553) oder eine externe Bestrahlung (RT) (n=545). Der primäre Endpunkt war dabei die Prostatakrebs-spezifische Mortalität; die sekundären Endpunkte beinhalteten die Progressionsrate, aufgetretene Metastasen und Todesfälle aus jeglichem Grund.

Es gab in keiner der drei Gruppen einen signifikanten Unterschied bezogen auf die Prostatakrebs-spezifische Mortalität oder die Gesamtmortalität innerhalb des medianen Follow-up von 10 Jahren. Bemerkenswerterweise war die Sterblichkeitsrate der Prostatakarzinompatienten in allen drei Gruppen niedrig, was wir später noch ausführlicher erörtern werden. Die Autoren haben bei den von den Patienten berichteten Outcomes viele Bereiche erfasst, darunter die Funktion des Harnsystems und der Sexualität, allgemeine Komponenten der Lebensqualität sowie die krebs-

spezifische Lebensqualität. Die sexuelle Funktion sank in allen drei Gruppen, wobei sich jedoch die geringste Verschlechterung bei Patienten in der „Active surveillance“-Gruppe zeigte. Die radikale Prostatektomie war mit den größten und anhaltend negativsten Auswirkungen auf die sexuelle Funktion und Harnfunktion verbunden, während die Patienten im RT-Arm über eine schlechte Darm- und Harnfunktion berichteten, wovon sie sich nach 6 Monaten erholten. Interessanterweise zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezogen auf Angst, Depression und Lebensqualität.

Die Studiendurchführung war ein schwieriges Unterfangen mit einem akribischen Langzeit-Follow-up, was unseren höchsten Respekt verdient. Trotzdem sollten wir einige wichtige Einschränkungen berücksichtigen. Das ursprüngliche Studiendesign basierte auf einer angenommenen Prostatakrebs-spezifischen 10-Jahres-Mortalität von 15% und später 10%. Aber mit nur 17 Todesfällen, die auf Prostatakrebs zurückzuführen sind, ist die Studie nicht ausreichend gepowert, um den primären Endpunkt zu bewerten.

### Aktive Überwachung: was es zu berücksichtigen gilt

Die oben genannten Daten bestätigen im Wesentlichen die derzeitige Praxis der aktiven Überwachung für Patienten mit einem Low-Risk-Prostatakrebs. Die Ergeb-

### KEYPOINTS

- Die ProtecT-Studie liefert uns zum ersten Mal eine Grad-1-Evidenz, indem sie die relativen Langzeiteinflüsse von Chirurgie, Strahlentherapie und aktiver Überwachung mit den Outcomes und der Lebensqualität von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom vergleicht.
- Es zeigte sich kein Unterschied zwischen dem metastasenfreien Überleben und dem Gesamtüberleben bei Patienten, die eine radikale Prostatektomie oder externe Strahlentherapie (EBRT) erhalten haben. Dementsprechend kann keine Strategie zum „Therapiesieger“ erklärt werden. Die Nebenwirkungen zeigten jedoch hinsichtlich ihrer Art, Dauer und des Einflusses auf die Lebensqualität Unterschiede zwischen den Studienarmen und bedürfen einer Diskussion.
- Obwohl die Ergebnisse die Praxis nicht grundlegend ändern werden, unterstützen die Daten doch eine fundierte Entscheidungsfindung vonseiten aller Beteiligten. Die Ergebnisse bekräftigen außerdem die gerade etablierte Stellung der aktiven Überwachung als die dritte Behandlungsform für das lokalisierte Prostatakarzinom.

nisse unterstützen die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit der aktiven Überwachung bei entsprechend beratenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs, wenn als primärer Endpunkt der ursachenspezifische Tod von Interesse ist und nicht nach der biochemischen Progression

oder der Krankheitsprogression gesucht wird. Aber wie bei jeder hochkarätigen Studie, die sowohl von der Fach- als auch der Laienpresse Aufmerksamkeit bekommt, müssen Ärzte und Patienten die Nuancen berücksichtigen. Insbesondere dann, wenn die Ergebnisse interpretiert und im personalisierten Krankheitsmanagement zur optimalen Entscheidungsfindung herangezogen werden sollen.

Zum Beispiel haben einige Medien eine Warnung verbreitet, dass Patienten, die in Studien nach dem Zufallsprinzip der aktiven Überwachungsgruppe zugeordnet wurden, eine „mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit“ hätten, eine Krebsprogression zu erleiden und Metastasen zu entwickeln, verglichen mit Patienten, die einer sofortigen Behandlung unterzogen wurden. Obwohl die Krankheitsprogression und die Entwicklung von Metastasen im aktiven Überwachungsarm im Vergleich zu den beiden Behandlungsarmen signifikant höher waren ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,004$ ), führten sie bemerkenswerterweise nicht zu einer größeren ursachenspezifischen Mortalität.

Zum heutigen Kenntnisstand ist es sicherlich wichtig, die sorgfältig ausgewählten Kandidaten für eine aktive Überwachung über dieses relative Risiko im Vergleich zu den anderen Studienteilnehmern, die einer sofortigen Behandlung zugeteilt werden, zu informieren. Die Patienten sollten auch den Unterschied zwischen dem absoluten Risiko im Kontext und dem relativen Risiko erklärt bekommen.

Es ist sicherlich eine Herausforderung – aber von immenser Bedeutung –, dass die Patienten einen klinischen Einblick in die Statistiken bekommen, damit sie persönliche Prioritäten und Prärogative für sich entsprechend definieren können. Wenn das absolute Risiko einer PC-Krankheitsprogression bei Behandlung niedrig ist – wie in diesem Fall bei etwa 3% –, dann kann die statistische Verdoppelung auf 6% ohne Behandlung für bestimmte Patienten sogar akzeptabel sein – insbesondere angesichts der Tatsache, dass weder eine radikale Prostatektomie noch eine Radiotherapie ein Garant für Heilung ist, auch nicht im frühen, auf ein Organ beschränkten Stadium.

Umgekehrt ist für andere Patienten jede Intervention zur Minimierung des Risikos einer Strategie ohne Intervention

vorzuziehen. Dafür werden die Daten des 15- und 20-Jahres-Follow-up relevant werden, um etwa im Alter von 50 Jahren die Entscheidung für aktive Überwachung im Kontext mit den Daten zum krankheitsfreien Überleben richtig abwägen zu können. Zudem sollten auch die logistischen und finanziellen Kosten berücksichtigt werden, aber auch die psychosozialen Stressoren für Angehörige. Diese Faktoren sind nicht Teil der Studie, allerdings sind sie für einige Patienten von Bedeutung. Leider geben die veröffentlichten Berichte keine Details bekannt über den Gleason-Score und andere pathologische Merkmale von Patienten, deren Krankheit fortgeschritten ist. Dies wäre allerdings bei der Beratung einzelner Patienten nützlich.

Bei der Umlegung der Erkenntnisse aus den Daten zur aktiven Überwachung aus der ProtecT-Studie in die Klinik müssen zwei weitere Aspekte berücksichtigt werden.

1. „Real-World-Cross-over-Rate“: Etwa ein Drittel der Patienten im Arm der aktiven Überwachung erhielt sekundär eine Behandlung aufgrund von Angst und Misstrauen. Ein weiteres Fünftel erhielt eine Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression, sodass 44% der ursprünglichen Patienten für 10 Jahre in der Gruppe der aktiven Überwachungsgruppe verblieben.

2. Moderne Protokolle der aktiven Überwachung: In den Vereinigten Staaten sind diese in Bezug auf die PSA-Bestimmung und Biopsie-Entnahmen strenger als die Protokolle, die in der ProtecT-Studie genutzt wurden. Außerdem waren damals naturgemäß die aktuellen molekularen und radiologischen Fortschritte nicht verfügbar. Wie bei jeder klinischen Studie müssen die Vorteile des langfristigen Follow-up abgewogen werden, da klarerweise nicht jeder Fortschritt in das ursprüngliche Studienprotokoll einbezogen werden kann.

### **Sofortige Behandlung: was es zu berücksichtigen gilt**

Die oben angeführte Aussage gilt selbstverständlich auch für beide Behandlungsarme, vor allem in Bezug auf die relativ hohen Toxizitätsraten. Wird ein positiver Resektionsrand als Qualitätskriterium gewählt, zeigen heutige Studien durchschnittlich einen Anteil von 15%

(Dieser Anteil ist deutlich niedriger innerhalb hochvolumiger, qualitativ hochwertiger Serien). Die 24% T3- bzw. T4-Befunde im Chirurgie-Arm werfen einiges an Sorgen auf. Während heute für gewöhnlich von urologischen Chirurgen die Prostatektomie roboterassistiert durchgeführt wird, wurden in dieser Studie beinahe alle Patienten einer traditionelleren offenen, retropubischen, nerverhaltenden radikalen Prostatektomie unterzogen. Genauso würden heute Radiologen eher davon sprechen, dass eine 3D-gezielte RT und die Verwendung einer Androgendeprivationstherapie von 3 bis 6 Monaten zu einer größeren Toxizität beitragen. Daher findet dieses Therapiekonzept heutzutage in den Vereinigten Staaten keine Anwendung mehr. Im Falle der Bestrahlungstechnik wurde die Verwendung von intensitätsmodulierter Bestrahlung sowohl mit reduzierten Rezidivraten als auch mit niedrigerer Toxizität assoziiert, wenn gleich ohne Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Wie bereits erwähnt, zählte ein erheblicher Anteil der Patienten der ProtecT-Studie nach heutigem Standard zu den klaren Kandidaten für eine aktive Überwachung (aktives PSA  $\geq 4,6$  ng/mL, cT1c und Gleason Score 6). Um klinisch signifikante Unterschiede zwischen Chirurgie und RT zu bestimmen, braucht man idealerweise eine ausreichende Anzahl der Population mit krankheitsbezogenen Ereignissen, d.h. Mittel- und Hochrisikopatienten mit lokalisiertem Prostatakrebs. Deren Anteil war innerhalb der Studie allerdings sehr gering. Zusammenfassend lässt sich aus dem vorhandenen Datensatz kein Unterschied in Bezug auf das metastasierungsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen herauslesen. Demnach kann man keine der beiden Behandlungsstrategien als vorteilhafter ansehen.

Für viele Strahlentherapeuten, die es gewohnt sind, zu hören, dass der Goldstandard für die Prostatakrebstherapie die Chirurgie ist, bedeutet die Gleichsetzung der Gruppen ohnehin bereits einen Mehrwert. Allerdings gibt es große Unterschiede zwischen der radikalen Prostatektomie und der RT hinsichtlich der Nebenwirkungen in Art, Dauer und Wirkung auf die Lebensqualität. Dies rechtfertigt eine faire und ehrliche Diskussion. Die zusätzlichen Follow-up-Daten werden zeigen, ob sich

am Ende die Therapieergebnisse angleichen, wie die „Prostate Cancer Outcomes“-Studie bereits zeigte. Letztlich erinnern beide Ergebnisse aus der ProtecT-Studie an zwei wichtige Dinge: an die therapeutischen Einschränkungen der Sofortbehandlung und an das Potenzial, Patienten zu schaden, die eine geringe Wahrscheinlichkeit haben, an ihrem Prostatakrebs zu sterben.

### Zusammenfassung

Die ProtecT-Studie liefert uns einen noch nie zuvor dagewesenen Umfang an Daten, was wahrscheinlich in dieser Grö-

ßenordnung kaum wieder zustande gebracht werden wird. Obwohl die Ergebnisse keine Trendwende in der klinischen Praxis bedeuten werden und der Stellenwert von radikaler Prostatektomie und RT als allgemeines Management für Prostatakrebspatienten bestehen bleibt – wohl auch für einige Patienten im Frühstadium –, unterstützen diese Daten eine fundiertere Entscheidungsfindung durch alle Beteiligten. Die Ergebnisse verstärken auch die gerade etablierte Rolle der aktiven Überwachung als die dritte Strategie – für viele vielleicht sogar die bevorzugte Form der Behandlung von lokalisiertem Prostatakrebs. ■

### Literatur

Hamdy FC et al: 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-24

Autoren:

Dr. **Nathalie Garstka**, BSc.

E-Mail: [nathalie.garstka@meduniwien.ac.at](mailto:nathalie.garstka@meduniwien.ac.at)

Prof. **Shahrokh F. Shariat**

E-Mail: [shahrokh.shariat@meduniwien.ac.at](mailto:shahrokh.shariat@meduniwien.ac.at)

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

■0615