

## Einschätzung der PREFERE-Studie

**Überblick:** Die Studie schlägt vor, Männer mit niedrigem oder anfänglich mittlerem Prostatakrebsrisiko zu 2, 3, oder 4 der folgenden Handlungs-Optionen zu randomisieren: (i) radikale Prostatektomie, (RP), (ii) perkutane Radiotherapie (RT), (iii) LDR-Brachytherapie /Prostata-Seed-Implantation (PSI) oder (iv) aktive Überwachung (Active Surveillance - AS). Nach meinem Verständnis können Arzt und Patient (nach Anschauen eines Lehrvideos) wählen, ob sie zu 2, 3 oder 4 dieser Optionen randomisiert werden möchten, 11 Teilstudien vorausgesetzt, (1 von 4 Gruppen, 4 von 3 Gruppen und 6 von 2 Gruppen). Der primäre Endpunkt ist prostatakrebspezifisches Überleben, mit sekundären Endpunkten des allgemeinen Überlebens, Messungen des Krankheitsfortschritts, Toxizität der Behandlung und Lebensqualität. Die Studie wurde mit der Erwartung entworfen, dass die Ergebnisse der 4 Behandlungsmöglichkeiten ähnlich sein werden; das Projekt ist somit eine Nicht-Unterlegenheits-Studie zum Vergleich der vier Behandlungsmöglichkeiten. Die Anwerbezeit wird auf 4 Jahre veranschlagt (7.600 Teilnehmer), der Untersuchungszeitraum auf 13 Jahre, die Analyse auf 1 bei Kosten von 22 Millionen Euro.

### Wichtige Fragen

Bei der Bewertung des Wertes dieser Studie ist es wichtig zu fragen:

1. Was wissen wir aus ähnlichen Studien, was sind deren Grenzen, und wird die vorgeschlagene Studie diese Grenzen behandeln?
2. Wird es Probleme geben, 7.600 Männer für eine solche Studie anzuwerben?
3. Wenn die Wahl gegeben ist, an 11 Unterstudien teilzunehmen, sind legitime Vergleiche nur für jede Unterstudie machen, oder ist es zulässig, Vergleiche zwischen allen (zum Beispiel) in RT und AS randomisierten Männern zu machen, oder zwischen allen Männern, welche eine radikale Therapie (RP/RT/PSI) und AS erhalten haben?
4. Ist der Endpunkt des prostatakrebspezifischen Todes angemessen und gibt es genügend Todesfälle, um die Unterschiede zwischen den Behandlungsmöglichkeiten anzusprechen?
5. Können die Ergebnisse verallgemeinert werden auf Männer mit einer Erkrankung in ähnlichem Stadium, die nicht für das Experiment angeworben wurden?
6. Wird es zu einer Änderung klinischer Praktiken führen?

## Was wissen wir aus anderen Studien?

Bedeutende randomisierte, kontrollierte Studien, die diese Fragen behandelt haben oder behandeln sind die Skandinavische Studie, die US PIVOT und START-Studie und die British ProtecT-Studie.

1. Die Skandinavische Studie verglich RP mit wachsamem Warten (WW) bei 695 Männern, bei denen lokaler Prostatakrebs diagnostiziert wurde, und schloss Männer, die Kandidaten für PREFERE gewesen wären sowie solche mit höherem Krankheitsrisiko ein. Die Diagnose erfolgte eher nach klinischen Kriterien als nach Reihenuntersuchungen (Screening). Im neuesten Bericht (Bill-Axelsen und andere, NEJM, 2011;364:1708-17) sind während der 13-jährigen Nacharbeit 166/347 nach RP gestorben und 201/348 nach WW ( $p=0.007$ ). Ein Nutzen war auf Männer  $< 65$  beschränkt. Die kumulative Todesrate durch Prostatakrebs lag nach 15 Jahren bei 14,6% und 20,7%.
2. In der PIVOT-Studie wurden 731 Männer mit festgestelltem Prostatakrebs zu RP oder Beobachtung (Wilt und andere, NEJM, 2012;367:203-213) randomisiert. Die Eintrittskriterien waren ähnlich der schwedischen Studie, obwohl hier mehr Patienten per Reihenuntersuchung (Screening) diagnostiziert wurden. Von  $>5000$  geeigneten Patienten wurden nur 14,6% randomisiert. Nach einem Untersuchungszeitraum von 10 Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied im Überleben: 171/364 (47%) starben nach RP und 183/367 (50%) nach Beobachtung. Todesfälle aufgrund von Prostatakrebs lagen bei 21 (5,8%), beziehungsweise 31 (8,4%).
3. Das START-Experiment vergleicht Beobachtung oder radikale Behandlung bei Patienten mit Prostatakrebs. Die geplante Probengröße war 2.130. Die Anwerbung wurde im Jahr 2011 bei 180 beendet. Die Studie wurde nicht veröffentlicht.
4. Das ProtecT-Experiment ist mit einem Experiment verbunden, das die Auswahl bewertet und ausgewählte Männer mit festgestelltem Prostatakrebs zu TP, RT oder AS randomisiert. Die geplante Mustergröße lag bei 230.000, und der primäre Endpunkt ist allgemeines Überleben. Die Anwerbung endete im Dezember 2008, die erste Veröffentlichung ist für 2015 geplant. Ich konnte keine Anwerbungszahlen finden, nehme aber an, dass sie weit unter dem Ziel liegen.

### Was man von diesen Experimenten lernen kann

1. Anwerbung ist schwierig, sogar mit weniger restriktiven Kriterien als bei PREFERE.
2. Vier andere Untersuchungen haben bereits ein Untersuchungsdesign mit sehr ähnlichen Fragestellungen wie bei PREFERE vorgelegt, wenn auch mit weniger Restriktion hinsichtlich des Prostatakrebsrisikos. Die einzige Gruppe, welche nicht in wenigstens einer der anderen Untersuchungen enthalten war, war die mit Brachytherapie.
3. Die Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu sterben, war in den beiden abgeschlossenen Experimenten zwischen 5 und 20% bei 10-15 Jahren Nachbearbeitung in einer Gruppe von Männern mit einem durchschnittlich wesentlich höheren Risiko als dem in der PREFERE-Studie veranschlagt. Die wahrscheinliche Todesrate von Prostatakrebs läge in der PREFERE-Studie bei etwa 5% bei 10-15 Jahren. Die meisten Männer werden aus anderen, nicht damit in Verbindung stehenden Gründen sterben.
4. Die Experimente hatten wenig Auswirkung auf Änderungen in der Praxis. Das skandinavische Experiment wird oft herangezogen, um RP zu benutzen, auch mehrheitlich bei über 65-jährigen Männern, für die kein Nutzen festgestellt worden ist. Das PIVOT-Experiment wurde berechtigterweise kritisiert, da nur ~15% der geeigneten Patienten angeworben wurden; dies sind höchstwahrscheinlich Männer, bei denen entweder der Arzt oder der Patient zögert, RP anzubieten oder in Anspruch zu nehmen, sodass man die Ergebnisse eher nicht auf eine weitere Bevölkerung verallgemeinern kann. Diese Auswahlverzerrung wird als Rechtfertigung benutzt, um eine radikale Therapie anzubieten, trotz der negativen Ergebnisse der Untersuchung.

### Konsequenzen für PREFERE

1. Die meisten der Fragen, welche von PREFERE gestellt werden, wurden bereits durch diese anderen großen und teuren Experimente behandelt. Da sie alle Probleme aufweisen, sehe ich keinen Grund, warum PREFERE nicht ähnliche oder größere Probleme haben sollte.
2. Es ist **extrem unwahrscheinlich**, dass PREFERE auch nur annähernd 76.000 Männern mit niedrigem oder mittlerem Risiko für die Studie anwerben kann.
3. Selbst wenn die Anwerbung erfolgreich wäre, würden wahrscheinlich nur ~5% dieser Männer an Prostatakrebs sterben (und die Todesursachen-Entscheidung ist oft schwierig). Daher wird die

Anzahl der „Ereignisse“ (Todesfälle) wahrscheinlich <4000 sein, verteilt über die 11 Unterstudien, und aufgrund der gegebenen Probleme bei der Anwerbung wahrscheinlich <1000. Die Studie wird nicht in der Lage sein, die sehr geringen angenommenen Unterschiede zwischen den Gruppen herauszufinden oder auszuschließen.

4. Es wird eine starke Tendenz geben, jüngere Männer mit minimaler Ko-Morbidität ausschließlich zu den aktiven Behandlungsmöglichkeiten zu randomisieren, und ältere Männer und solcher mit Ko-Morbidität sowohl zu der aktiven Behandlungsmöglichkeit wie AS. Daher wird die Gesamtzahl der Männer in den aktiven Behandlungsgruppen (vor allem RP) sich sehr von denen in der aktiven Überwachung unterscheiden, was Vergleiche zwischen allen Teilnehmern des Experiments verhindert. Lediglich Vergleiche innerhalb der Unterstudien werden zulässig sein.

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Untersuchung etwas an der Praxis ändert. Wie beim PIVOT-Experiment wird es eine starke Auswahl der randomisierten Männer zwischen aktiver Behandlung und AS geben. In Blick auf das geringere Risiko der Patienten, die an PREFERE teilnehmen, ist es fast sicher, dass es keine bedeutenden Unterschiede beim primären Endpunkt geben wird. Wie bei PIVOT werden viele behandelnde Ärzte einfach auf diese Auswahl hinweisen, ihre Behandlungsstrategie aber nicht ändern.

### **Zusammenfassung**

Ich sehe keine Rechtfertigung zur Unterstützung der PREFERE-Untersuchung. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Anwerbung vollständig durchgeführt wird und die Studie behandelt Fragen, die bereits von ausgereifteren Studien behandelt wurden. Wie von den Forschern angegeben, werden als Ergebnis aller kleinste Unterschiede zwischen den Behandlungsmöglichkeiten bei einer geringen prostatakrebsbedingten Todesrate herauskommen. Es wird die klinische Praxis nicht ändern. Es gibt viele wichtigere und durchführbarere Fragen, welche mit den 26 Millionen Euro, die für diese Untersuchung benötigt werden, behandelt werden können und sollten.

Ian F. Tannock MD, PhD, DSc,  
Professor der medizinischen  
Onkologie,  
Princess Margaret Cancer Centre  
Universität Toronto,

Tannock, review of PREFERE trial

Toronto, Kanada.

11. Dezember 2012