



# Zweitmalignomrisiko nach Behandlung von lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit Kohlenstoffionen möglicherweise niedriger als nach Photonenbestrahlung

Kim Melanie Kraus<sup>1</sup> · Stephanie Elisabeth Combs<sup>1,2,3</sup>

Online publiziert: 16. August 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Ziel und Hintergrund** Aufgrund der physikalischen und biologischen karzinogenen Eigenschaften von ionisierender Strahlung ist das Risiko für das Auftreten von Zweitmalignomen nach einer Strahlenbehandlung erhöht. Das hängt von zahlreichen Faktoren wie dem Geschlecht, dem Alter während der Exposition, dem erreichten Alter nach Strahlenbehandlung, von genetischer Prädisposition, Lebensgewohnheiten, der Dosis-Volumen-Verteilung und von der Dosisqualität ab. Eine mögliche Ursache wird auf die Erzeugung von biologisch effektiven Neutronen zurückgeführt. Diese entstehen zum einem durch nukleare Wechselwirkungen hochenergetischer Photonenstrahlung mit dem passierten Gewebe. Doch auch bei der Erzeugung von Partikelstrahlung entstehen Neutronen durch nukleare Wechselwirkung innerhalb der Beschleunigereinheit und beim Gewebedurchtritt von Ionenstrahlung – wie etwa Kohlenstoff – durch Kernfragmentation. Studien haben gezeigt, dass, verglichen mit Photonen und Protonen, Kohlenstoffionen weniger Neutronen verursachen. Die aktuelle Studie untersucht den Unterschied für das Risiko der Entstehung von Zweitmalignomen nach der Strahlenbehandlung von

lokalisierten Prostatakarzinomen mit Kohlenstoffionen, Photonen und nach operativer Resektion.

**Methode und Patientengut** Es wurden retrospektive Daten vom National Institute of Radiological Sciences (NIRS) und der Osaka Cancer Registry in Japan im Zeitraum von 1995–2012 ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal begrenztem, histologisch gesichertem Prostatakarzinom aller Altersgruppen. Es wurde die Strahlentherapie mit Kohlenstoffionen verglichen mit Photonenbestrahlung und operativer Resektion. Die Strahlenbehandlung mit Kohlenstoffionen erfolgte an 1455 Patienten aus der NIRS-Datenbank in jeweils 12–20 Fraktionen mit einer Dosis von 51,6–72,0 Gy (Relative biological effectiveness [RBE]). Die Behandlung mit Photonenstrahlung bei 1983 Patienten aus dem Osaka-Register beinhaltete sowohl Tele- als auch Brachytherapie. Nähere Spezifikationen der Bestrahlung wie Dosierungen und Fraktionierungsschemata wurden nicht erfasst. Zum Vergleich wurde als operatives Verfahren die offene oder laparoskopische radikale Prostatektomie für 5948 Patienten untersucht. Außerdem wurden weitere Faktoren mit möglicher karzinogener Wirkung erfasst. Für die NIRS-Datengruppe wurden Daten zum Nikotin- und Alkoholkonsum erfasst, vorherige Krebsdiagnosen sowie Charakteristika über Prostatakarzinome und deren Behandlung. Komorbiditäten wurden durch den Charlson-Comorbidity-Index dargestellt. Für die Kohorte aus dem Osaka-Register lagen diese Daten nicht vor. Die Nachsorge wurde in den ersten zwei Jahren alle 3–4 Monate, in den folgenden 3 Jahren alle 6 Monate und nach 5 Jahren alle 12 Monate durchgeführt. Daten zur Erfassung von Zweitmalignomen wurden durch Befragung der Patienten, anderer behandelnder Ärzte, der Familie oder durch Registerdaten erhoben. Basierend auf diesen Daten wurde eine multivariate Analyse zur Ermittlung der Prädiktoren für das Auftreten von Zweitmalignomen durchgeführt. Aufgrund fehlender Randomisierung wurde zum Ausgleich der möglichen Unterschiede der Merkmalsausprägungen in den Analysegruppen

**Originalpublikation** Mohamad O, Tabuchi T, Nitta Y et al (2019) Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study. *Lancet Oncology* 20:674–685

✉ Dr. rer. nat. Dr. med. Kim Melanie Kraus  
kimmelanie.kraus@mri.tum.de

- <sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und RadioOnkologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland
- <sup>2</sup> Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland
- <sup>3</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München, Deutschland

eine Propensity-Score-Analyse bezüglich der Kovariablen Alter, Kalenderjahr der Behandlung und stattgehabter Hormontherapie durchgeführt.

**Ergebnisse** Mediane Nachverfolgungszeiten beliefen sich für Kohlenstoffionen auf 7,9 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] 5,9–10), für Photonentherapien auf 5,7 Jahre (IQR 4,5–6,4) und für operierte Patienten auf 6 Jahre (IQR 5,0–8,6). In der Propensity-Score-Analyse zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko für die Entstehung von Zweitkarzinomen bei der Kohlenstofftherapie im Vergleich zur Photonentherapie (Hazard Ratio [HR] 0,81; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,99;  $p=0,038$ ) oder Operation (HR 0,80; 95%-KI 0,68–0,95;  $p=0,0088$ ). Bestrahlung mit Photonen hingegen erwies sich als die Therapie mit dem höheren Risiko zur Entstehung von weiteren Karzinomen im Vergleich zur Prostatektomie (HR 1,18; 95%-KI 1,02–1,36;  $p=0,029$ ). Am häufigsten zeigten sich Malignome des Magens (44 [19%] von 234), der Lunge (40 [17%]), des Kolons (29 [12%]) und der Blase (21 [9%]) für die Bestrahlung mit Kohlenstoffionen. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zeigte sich auch in den beiden Kontrollgruppen. In der multivariaten Analyse waren ein höheres Alter ( $p=0,0021$  für 71–75 Jahre vs.  $\leq 60$  Jahre;  $p=0,012$  für  $>75$  Jahre vs.  $\leq 60$  Jahre) sowie Rauchen ( $p=0,0005$ ) mit einem höheren Risiko für Zweitmalignome nach der Behandlung mit Kohlenstoffionen assoziiert. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte sich kein erhöhtes Karzinogeneserisiko für die Kohlenstofftherapie (Standardisierte Inzidenzrate [SIR] 1,68; 95%-KI 0,93–2,56). Bei der Photonentherapie ergab sich jedoch ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs (SIR 3,34; 95%-KI 2,16–4,51), während das Risiko nach Operation im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht war (SIR 1,45; 95%-KI 0,99–1,87).

**Schlussfolgerung der Autoren** Das Risiko für die Entstehung von Zweitmalignomen ist nach Kohlenstofftherapie niedriger als nach Photonentherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen.

## Kommentar

Der Großteil der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom wird heutzutage operativ oder strahlentherapeutisch mit Photonen therapiert. Eine Behandlung mit Partikelstrahlung spielt eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle, nicht zuletzt aufgrund mangelnder Verfügbarkeit sowie aufgrund des Mangels von Daten, die einen wirklichen klinischen Vorteil zeigen. Phase-III-Studien, die eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der Protonen, aber eben auch der Kohlenstofftherapie gegenüber der Photonentherapie belegen, fehlen. Die hier kommentierte Studie widmet sich dem

Vergleich der Risikoeinschätzung für die Entwicklung von Zweitmalignomen nach Strahlenbehandlung mit Photonen oder Kohlenstoffionen und nach Prostatektomie beim Prostatakarzinom. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass dieses Risiko nach einer Behandlung mit Kohlenstoffionen niedriger ist als nach Photonenbestrahlung.

Während auf der einen Seite eine große Fallzahl von annähernd 10.000 Patienten generiert werden konnte, stellt die Verwendung der unterschiedlichen Register gleichzeitig einen Hauptkritikpunkt in Bezug auf die Interpretation der Ergebnisse dar. Für Kohlenstoffionen wurden Daten der NIRS-Datenbank von Patienten aus ganz Japan verwendet. Die Daten des Osaka-Registers enthalten zudem nur Patienten aus einer Region. Dies stellt eine mögliche Verzerrung der Daten im Sinne eines Selektionsbias dar, der in der Studie nicht berücksichtigt wurde. Außerdem unterscheiden sich die Kohorten deutlich in der Gruppengröße mit möglichem Einfluss auf die statistische Auswertung. Während 1455 Patienten mit Kohlenstoff bestrahlt wurden, erhielten 1983 Patienten eine Photonentherapie. Der weitaus größte Anteil von 5948 Patienten wurde jedoch operiert.

Vorausgegangene Studien haben gezeigt, dass etwa 17–19% aller Krebspatienten ein weiteres Malignom entwickeln [1]. Gründe hierfür sind multifaktoriell: spezielle Lebensgewohnheiten, genetische Veranlagung und die jeweilige Behandlungsmodalität. Die Strahlentherapie spielt dabei eine untergeordnete Rolle und macht etwa 5% der behandlungsassoziierten Zweitneoplasien aus [2]. Andere Faktoren, wie die Umweltbeeinflussung, Lebensgewohnheiten und genetische Veranlagung spielen eine wichtige Rolle. In der hier kommentierten Studie wurden insgesamt nur zwei Kovariablen, nämlich der Raucherstatus und das Alter, untersucht und haben bekannte Ergebnisse bestätigt, dass mit dem Nikotinkonsum und steigendem Erkrankungsalter das Risiko für Zweitmalignome ansteigt. Dies lässt andere als die oben genannten und bekannten Einflussfaktoren außen vor. Zudem konnte diese Auswertung nur für die Kohlenstofftherapiegruppe aus der NIRS-Datenbank durchgeführt werden. Für die Vergleichsgruppen aus dem Osaka-Register fehlen die entsprechenden Daten.

Die Autoren versuchten, einen kausalen Zusammenhang zwischen der Strahlenart und der Entstehung von Zweitneoplasien herzustellen. Das karzinogene Risiko von ionisierender Strahlung ist durchaus bekannt [3]. Ebenfalls wurden bereits in der Vergangenheit verschiedene Strahlenqualitäten und Bestrahlungstechniken verglichen. Dabei zeigte sich die Relevanz der Bestrahlungstechnik für das Zweitkarzinomrisiko. So war eine dreidimensionale (3D) geplante Behandlung von Prostatakarzinomen einer einfachen zweidimensionalen (2D) Technik überlegen in Bezug auf die Entstehung von Rektumkarzinomen. Brachytherapie zeigte sogar eine niedrigere Rate für die Entwicklung aller untersuchten Zweitmalignome [4]. In der hier beleuchteten Stu-

die fehlen die Informationen über die Behandlungstechnik bei der Photonentherapie, so dass eine Korrelation schwierig ist. Ebenfalls fehlen die Daten über die Dosis und Behandlungsschemata der Photonentherapie. Für Kohlenstoff waren die Dosierungsschemata bekannt, allerdings umfassen diese eine große Bandbreite der Dosis und unterschiedliche Fraktionierungsschemata. Vorausgegangene Studien haben den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung und den Einfluss der Fraktionierung für die Entstehung von Zweitmalignomen belegt [5]. Ein Vergleich der Daten wäre möglich unter der Annahme von ähnlichen biologisch wirksamen Dosen für Kohlenstoffionen und Photonen.

Eine zweite Kontrollgruppe stellte die Gruppe der operativ behandelten Patienten dar. In einer Studie von Brenner et al. [6] zeigte sich ein gering erhöhtes Risiko für Zweitmalignome von 6% nach Strahlentherapie eines Prostatakarzinoms im Vergleich zur operativen Behandlung. Dies konnte mit der hier betrachteten Studie bestätigt werden. Allerdings geht die Studie nicht auf unterschiedliche Vorbehandlungen ein, wie beispielsweise eine Hormontherapie, welche ebenfalls das Ergebnis beeinflussen könnte. Bemerkenswert ist die deutliche Steigerung des Risikos für Zweitmalignome nach 5 Jahren (15%) und nach 10 Jahren (34%, [6]).

In der hier kommentierten Studie war der Nachbeobachtungszeitraum nicht einheitlich. Für Patienten aus der NIRS-Datenbank und Kohlenstofftherapie startete die Nachverfolgungszeit mit dem Beginn der Strahlenbehandlung. Für Patienten aus dem Osaka-Register mit Photonentherapie oder operativer Behandlung begann diese mit der Diagnosestellung und wurde auf 10 Jahre limitiert, d.h. Zweitmalignome, die erst danach entstanden, wurden damit nicht erfasst. So dürfte die wahre Anzahl an Zweitmalignomen ganz sicher höher sein als hier berichtet.

Ebenfalls wurde keine Latenzphase bis zur Malignomentwicklung berücksichtigt. Für die Entstehung von soliden Tumoren geht man jedoch von einer Latenzzeit von mindestens 5 Jahren aus. Die Frage stellt sich auch, welchen Mehrwert der Vergleich mit der operativen Therapie liefern kann. In der Vergangenheit wurde in einem ähnlichen Vergleich sogar eine höhere Todesrate in der Allgemeinbevölkerung festgestellt als aufgrund von Zweitmalignomen nach Operation [7]. Risiken durch die Operation selbst, wie Komplikationen während des Eingriffs oder aufgrund dessen in Folge des Eingriffs, spielen hierbei sicher eine weitaus bedeutsamere Rolle.

In der betrachteten Studie wurde eine niedrigere Zweitmalignomrate für Patienten nach Kohlenstofftherapie im Vergleich zu operierten Patienten gefunden. Die Ursachen

hierfür sind jedoch am ehesten multifaktoriell und bleiben zu hinterfragen. Ursachen können unterschiedliche Risikoprofile der Patienten wie Alter und Komorbiditäten sein, welche nicht denselben Effekt auf das Risiko für Zweitmalignome nach Operation oder nach Strahlentherapie haben müssen. Andererseits stellen auch eine unterschiedliche Qualität der Nachsorge sowie unterschiedliche Vortherapien eine mögliche Ursache für beobachtete Unterschiede des Karzinogeneserisikos dar.

## Fazit

Die Studie deutete darauf hin, dass das Risiko für Zweitmalignome nach der Behandlung von lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit Kohlenstofftherapie für die hier untersuchten unterschiedlichen Patientengruppen niedriger ist als nach Behandlung mit Photonen. Ein ursächlicher Zusammenhang kann jedoch noch nicht abgeleitet werden. Die Datenlage der Vergleichsgruppen ist nämlich recht divers und eine Verallgemeinerung der Aussage somit schwierig. Der Vergleich mit den Daten nach operativer Therapie sollte kritisch interpretiert werden.

*K. Kraus und S.E. Combs, München*

**Interessenkonflikt** K.M. Kraus und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Morton LM et al (2014) The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting, S e57–e67
2. Dracham CB, Shankar A, Madan R (2018) Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 36(2):85–94
3. Newhauser WD, Durante M (2011) Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 11(6):438–448
4. Berrington de Gonzalez A et al (2015) Risk of second cancers according to radiation therapy technique and modality in prostate cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(2):295–302
5. Berrington de Gonzalez A et al (2013) Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(2):224–233
6. Brenner DJ et al (2000) Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 88(2):398–406
7. Eifler JB et al (2012) Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center. *J Urol* 188(3):798–801



# Radikale Prostatektomie oder „Watchful Waiting“ beim frühen Prostatakarzinom?

Frank Zimmermann<sup>2</sup> · Alexandros Papachristofilou<sup>1</sup>

Online publiziert: 21. August 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Hintergrund und Fragestellung** Die radikale Prostatektomie soll die Letalität für Patienten mit klinisch erkennbarem, aber lokal begrenztem Prostatakarzinom reduzieren. Langzeitdaten von randomisierten Studien, die sich dieser Fragestellung angenommen haben, sind jedoch rar. Die vorliegende Studie (SPCG-4-Studie) sollte beantworten, ob die Operation 29 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten und damit dauerhaft zu einem Überlebensvorteil führt. Ferner wurden der Einfluss des Patientenalters bei Erstdiagnose, die histopathologischen Einstufungen und die Bedeutung von Protokollverstößen auf das Studienergebnis sowie der zeitliche Überlebensgewinn in Jahren durch die Prostatektomie überprüft.

**Material und Methoden** Zwischen 1989 und 1999 wurden in 14 Studienzentren in Schweden, Finnland und Island 695 Patienten für die Studie rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten unter 75 Jahren mit einem gut oder mäßig differenzierten, lokalisierten Prostatakarzinom, einem PSA <50 ng/ml und mit einer angenommenen Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren. Die Randomisierung erfolgte in einen Interventions- (radikale Prostatovesikulektomie mit vorgeschalteter pelviner Lymphadenektomie) und einen Beobachtungarm („Watchful Waiting“). Im Fall einer späteren Metastasierung oder eines lokalen Tumorprogresses wurde in beiden Therapiearmen eine Androgendeprivationstherapie (ADT) eingeleitet. Ab 2003 wurde die ADT auch bei einem PSA-Anstieg ohne klinischen Beleg einer Progression zugelassen. Die Probebiopsien bzw. Prostatektomie-

präparate wurden zentral von Referenzpathologen evaluiert. Verlaufskontrollen erfolgten in den ersten zwei Jahren 6-monatlich und danach jährlich. Alle Patienten wurden bis Ende 2017 bzw. bis zu ihrem Tod nachverfolgt. Endpunkte der klinischen Studie waren Gesamtüberleben, krebspezifisches Überleben und nichtkrebsbedingte Letalität, wobei die Ergebnisse auch nach Patientenalter stratifiziert ausgewertet wurden (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre).

**Ergebnisse** Die beiden Studiengruppen zeigten hinsichtlich Patienten- und Tumorcharakteristika keine signifikanten Unterschiede. Im Schnitt waren die Patienten 64,5 Jahre alt. Das PSA lag im Schnitt bei ca. 13 ng/ml. Mehr als drei Viertel der Patienten hatten ein Tumorstadium cT2. Von den Patienten hatten 73% ein gut differenziertes Prostatakarzinom (Gleason-Score <7), 23% einen Gleason-Score von 7. Von den Patienten im Interventionsarm wurden 15% nicht radikal operiert, während 15% der Patienten im Beobachtungarm entgegen Randomisation einer kurativen Therapie unterzogen wurden. Die mediane Verlaufsbeobachtung der Gesamtgruppe lag bei knapp 24 Jahren. Bis Ende 2017 waren 80% der Patienten ( $n=553$ ) verstorben, knapp ein Drittel davon am Prostatakarzinom. Im Interventionsarm verstarben 71 Patienten am Prostatakarzinom, im Beobachtungarm 110 Patienten. Nach 10 Jahren war die Letalität im Operationsarm um absolut 5% und nach 24 Jahren um absolut 12% geringer als im Beobachtungsarm. Metastasen entwickelten 92 Patienten im Interventionsarm und 150 Patienten im Beobachtungarm. Jüngere Patienten (<65 Jahre) profitierten deutlicher von der Intervention. Eine histopathologisch für die operierten Patienten festgestellte extrakapsuläre Tumorausbreitung (pT3a) und ein Gleason-Score ≥7b (4+3) korrelierten im weiteren Verlauf mit einer schlechteren Prognose.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die radikale Prostatektomie kann bei Patienten mit einer tumorunabhängigen Lebenserwartung von >10 Jahren einen relevanten Überlebensvorteil erbringen. Der mittlere Zugewinn in Lebensjahren betrug hier 2,9 Jahre bei einer Verlaufsbeobachtung von 23 Jah-

**Originalpublikation** Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al (2018) Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med* 379:2319–2329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.

✉ Prof. Dr. med. Frank Zimmermann  
frank.zimmermann@usb.ch

<sup>1</sup> Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

<sup>2</sup> Radioonkologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, Basel, Schweiz

ren. Der Nutzen für den einzelnen Patienten sollte individuell nach Risikoprofil der Tumorerkrankung und dem Patientenprofil abgewogen werden.

## Kommentar

Man darf den Autoren gratulieren, dass sie ein 29-jähriges Follow-up bei einer multizentrischen, internationalen Studie durchgehalten haben, ohne einen einzigen Patienten aus der Nachbeobachtung zu verlieren; das ist eine beachtliche Leistung. Und die Studie liefert eine wichtige Botschaft: Ein abwartendes Vorgehen beim lokalisierten Prostatakrebs ohne die Bereitschaft, eine kurativ intendierte Behandlung spätestens bei klinischer oder laborchemischer Tumorprogression durchzuführen, ist sowohl mit einem schlechteren tumorspezifischen als auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden. Voraussetzung ist ein hinsichtlich der Begleiterkrankungen günstiges Risikoprofil der Patienten, was in der Studienplanung mit einer tumorunabhängigen Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren definiert wurde. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich Unterschiede im Überleben allerdings bereits nach 5 Jahren, sodass die Empfehlung für einen radikalen therapeutischen Eingriff vermutlich nicht nur für Patienten in ausgezeichnetem Allgemeinzustand gelten muss.

Neben der vorgestellten SPCG-4-Studie zum Vergleich von radikaler Prostatektomie und „Watchful Waiting“ existiert noch die PIVOT-Studie, deren Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 12,7 Jahren publiziert wurden [1]. In dieser Studie zeigte die radikale Prostatektomie einen Vorteil von 4% im Gesamtüberleben im Therapiearm, wobei in der Subgruppenanalyse nur die Patienten in der intermediären Risikogruppe (14% Benefit), nicht aber in der niedrigen Risikogruppe (0,7% Benefit, n. s.) von der Intervention profitierten. Dieser geringere Nutzen kann durch folgende Faktoren erklärt werden:

- Das Patientenkollektiv in der PIVOT-Studie gehörte zum großen Anteil der niedrigsten Risikogruppe an: So waren die Hälfte der Tumoren nicht tastbar und lediglich durch eine PSA-Erhöhung aufgefallen (Stadium T1c). In der SPCG-4-Studie waren hingegen mehr als drei Viertel der Tumoren tastbar.
- Im Observationsarm der PIVOT-Studie nahmen 20% der Patienten eine definitive Therapie in Anspruch; in der SPCG-4-Studie waren es 15%.
- Die tumorunabhängige Letalität war in der PIVOT-Studie deutlich höher als in der SPCG-4-Studie, was auf ein Patientenkollektiv mit relevanten Komorbiditäten rückschließen lässt. So lag die Gesamtletalität nach 12 Jahren in der PIVOT-Studie bei ca. 45% und bei der SPCG-4-

Studie unter 40%, und dies trotz höherer tumorassoziierter Letalität in der SPCG-4-Studie.

Betrachtet man die Überlebenskurven in der SPCG-4-Studie, so zeigt sich bereits nach 10 Jahren ein relevanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Beobachtungarm. Wenn man die Untergruppen nach Alter (<65 vs. ≥65 Lebensjahre) näher betrachtet, ergibt sich ein Unterschied von mehr als 10% für die Gruppe der Patienten <65 Jahre, während die älteren Patienten nach 10 Jahren kaum von einer Operation profitieren. Diese Beobachtung ist wichtig für die tägliche Praxis, da Ärztinnen und Ärzte die Lebenserwartung von Tumorpatienten unterschiedlich einschätzen können [2] und dies zu Über- wie Unterbehandlungen führen kann [3].

Die Ergebnisse der SPCG-4-Studie als auch der PIVOT-Studie sind zwar für einen Großteil der Patienten mit einer Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms relevant, dürfen aber nicht auf Patienten mit höherem Progressions- und Letalitätsrisiko übertragen werden. Diesbezüglich ist es interessant, sich die Daten der MRC-PR07-Studie und der SPCG-7/SFUO-3-Studie anzusehen, in denen Patienten mit lokal fortgeschrittenen bzw. biologisch aggressiveren Tumoren zwischen einer alleinigen ADT oder einer ADT mit zusätzlicher Strahlentherapie randomisiert wurden, also der Überprüfung der Wirksamkeit einer anderen Art der lokal kurativen Therapie. Beide Studien zeigten einen signifikanten und relevanten Überlebensvorteil nach 10 Jahren Nachbeobachtung für die Gruppe der kombiniert behandelten Patienten, der bereits nach 6 Jahren erkennbar war [4, 5].

Anstelle des abwartenden Vorgehens in der SPCG-4-Studie und in der PIVOT-Studie bestünde nach aktuellen Empfehlungen für lokal begrenzte, gut differenzierte Karzinome auch die Option der aktiven Überwachung. Diese Strategie gibt es wiederum in verschiedenen „Intensitäten“, von lediglich digitaler rektaler Untersuchung und PSA-Messung alle 3–6 Monate [6] bis hin zu wiederholten Magnetresonanztomographien und Kontrollbiopsien [7]. Die aktive Überwachung wurde beispielsweise in der PROTECT-Studie gegen Operation oder Strahlentherapie randomisiert überprüft und zeigte keinen Nachteil im Gesamtüberleben nach 10 Jahren [8]. Im Gegensatz zur SPCG-4-Studie und zur PIVOT-Studie nahmen etwa die Hälfte aller Patienten in der Gruppe mit aktiver Überwachung innerhalb des Beobachtungszeitraums allerdings eine aktive Therapie (Operation oder Radiotherapie) in Anspruch. Dies geschah bei einer festgestellten Tumorprogression (PSA-Anstieg/Upstaging) oder zum Teil auf Wunsch der Patienten bereits unmittelbar nach der Randomisation – als möglicher Hinweis darauf, dass nicht alle Patienten mit einer aktiven Überwachung emotional zurechtkommen. Die Nachbeobachtungszeit der PROTECT-Studie mit (publiziert) 10 Jahren ist wichtig für die Interpretation der Studienergebnisse und den Vergleich

mit der SPCG-4-Studie. Nach 10 Jahren war eine fortschreitende Erkrankung knapp doppelt so häufig in der Gruppe mit aktiver Überwachung wie in den Gruppen mit Operation oder Radiotherapie (ca. 15% vs. ca. 8%). Als fortschreitende Erkrankung waren in der Studie der Beginn einer Langzeit-ADT oder das Auftreten von Metastasen definiert. Beide Szenarien lassen auf eine palliative Krankheitssituation schließen und es stellt sich die Frage, ob dieser 7%ige Unterschied in der Tumorprogression bei längerer Beobachtung auch eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben wird.

Einziges Wehrmutstropfen in der nordeuropäischen SPCG-4-Studie ist, dass eine Risikoanalyse nach klinischen und laborchemischen Parametern zur Selektion von Patienten, die den größten Nutzen der radikalen Operation auch unter den heute gültigen Kriterien und Möglichkeiten der engmaschigen Überwachung erwarten dürften, nicht möglich ist. So zeigte sich im Operationsarm bei Vorliegen eines extrakapsulären Tumorwachstums bzw. eines höheren Gleason-Scores zwar eine ungünstigere Prognose, doch wird der Nutzen der radikalen Resektion für keine der Subgruppen dargelegt.

## Fazit

Ein abwartendes Vorgehen scheint für ältere Patienten mit begrenzter Lebenserwartung (<10 Jahre) bei Vorliegen eines frühen Prostatakarzinoms eine valide Option darzustellen, wobei wir eine aktive Überwachung anstelle eines abwartenden Verhaltens empfehlen. Patienten jüngeren Alters oder mit aggressiveren Tumoren sollte eine definitive Behandlung oder zumindest eine aktive Überwachung angeboten werden. Aufgrund der seit Beginn der hier besproche-

nen Studie deutlich verbesserten Diagnostik und des sensitiveren PSA-Tests kann die aktive Überwachung mit hoher Sicherheit durchgeführt werden, sodass der günstige Zeitpunkt für eine lokale, immer noch kurative Therapie selten verpasst werden dürfte.

Frank Zimmermann und Alexandros Papachristofilou,  
Basel

**Interessenkonflikt** F. Zimmermann und A. Papachristofilou geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Wilt TJ et al (2017) Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 377:132–142
2. Wilson JRM, Clarke MG, Ewings P, Graham JD, MacDonagh R (2005) The assessment of patient life-expectancy: how accurate are urologists and oncologists? *BJU Int* 95:794–798
3. Daskivich TJ et al (2014) Variation in treatment associated with life expectancy in a population-based cohort of men with early-stage prostate cancer. *Cancer* 120:3642–3650
4. Mason MD et al (2015) Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:2143–2150
5. Widmark A et al (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373:301–308
6. Godtman RA et al (2016) Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 70:760–766
7. Elkjær MC, Andersen MH, Høyer S, Pedersen BG, Borre M (2018) Multi-parametric magnetic resonance imaging monitoring patients in active surveillance for prostate cancer: a prospective cohort study. *Scand J Urol* 52:8–13
8. Hamdy FC et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375:NEJMoa1606220



# Sicherheitsabstand von 2 cm ist bei Exzision von Hautmelanomen dicker als 2 mm ausreichend

Werner Hohenberger<sup>1,2</sup>

Online publiziert: 28. August 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

**Hintergrund und Ziel** In einer früheren Arbeit (2011) [1] hatte diese Studiengruppe bereits die Ergebnisse einer prospektiven, kontrollierten Studie zum Vergleich eines 2 cm versus 4 cm großen Sicherheitsabstands bei der Exzision kutaner Melanome mit einer Dicke von mehr als 2 mm aus 53 Kliniken in Skandinavien und Estland publiziert. Die damalige mediane Nachbeobachtungszeit hatte 6,7 Jahre betragen. Nunmehr wird über die Resultate nach einer zwischenzeitlichen Nachbeobachtungszeit von median 19,6 Jahren berichtet.

**Methode und Patientengut** In diese Studie wurden Patienten mit einem Alter unter 75 Jahren mit primären Melanomen des Rumpfes und der Extremitäten eingeschlossen. Hauptzielkriterien waren das Gesamtüberleben (OS) und das melanomspezifische Überleben (MOS). Die Stratifikation erfolgte anhand der geographischen Zugehörigkeit. Alle Analysen wurden auf der Intention-to-treat-Basis durchgeführt.

**Ergebnisse** Es wurden 465 Patienten mit 2 cm Sicherheitsabstand exzidiert, 471 mit 4 cm. Die Verteilung der Tumortypen und die Häufigkeit der Ulzeration waren in beiden Gruppen gleich. Melanome, dicker als 4 mm, wurden nicht gesondert ausgewiesen. In beiden Gruppen entging jeweils nur ein Patient der Nachverfolgung. Nach einer medianen Nachbeobachtung von nunmehr 19,6 Jahren besteht nach

10 Jahren weiterhin kein Unterschied im Gesamtüberleben (65%) wie auch im melanomspezifischen Überleben (56%). Nach 14 Jahren liegt für beide Gruppen das OS bei 50%. Es wurden 20 Lokalrezidive in der Gruppe mit geringerem Abstand beobachtet, 9 in der zweiten ( $p=0,06$ ). Regionäre Lymphknotenmetastasen traten annähernd gleich häufig auf ( $n=100$  bzw. 114;  $p=0,37$ ), ebenso wie regionäre Hautmetastasen ( $n=19$  bzw. 15;  $p=0,52$ ). Fernmetastasen entwickelten 38 bzw. 54 Patienten ( $p=0,11$ ). In der multivariaten Analyse lag die Hazard Ratio der 2-cm-Exzision bei 1,11 für das Gesamtüberleben ( $p=0,32$ ) und für das rezidivfreie Überleben bei 1,01 ( $p=0,9$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Ergebnisse unterstützen einen Sicherheitsabstand von 2 cm bei der Exzision von kutanen Melanomen des Rumpfes und der Extremitäten.

## Kommentar

Insgesamt ist die Datenlage zum Sicherheitsabstand bei der Exzision kutaner Melanome sehr überschaubar. In den letzten dreißig Jahren sind drei randomisierte Studien zum Sicherheitsabstand der primären Exzision durchgeführt worden. Sie verglichen 1 versus 3 cm bzw. 2 versus 4 cm [2,3,4]. Andererseits blieben solche zum Vergleich von 2 cm versus 3 cm oder dem Vorgehen bei Melanomen mit einer Dicke von mehr als 4 mm unberücksichtigt. Melanome an Kopf und Hals oder den Akren wurden ohnehin bisher noch nie in randomisierte Studien stringent einbezogen.

Melanome können zudem auch noch nach sehr langer Zeit rezidivieren, so dass die übliche 5-Jahres-Überlebensrate nur bedingt Rückschlüsse auf Heilung zulässt.

Unter diesen Präliminarien muss man auch die vorliegende Studie sehen. Insgesamt bringt sie keine eigentlich neue Information. In den deutschen Leitlinien zur Exzisionsbehandlung von Melanomen [5] wird schon seit 2013 ohne Einschränkung ab einer Dicke von 2 mm auch für Melanome über 4 mm ein Sicherheitsabstand von 2 cm als ausreichend formuliert. Die nunmehrige Studie kann man

**Originalpublikation** Utjes D, Malmstedt J, Teras J et al (2019) 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet* pii: S0140-6736(19)31132-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31132-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31132-8)

✉ Prof. Dr. med. Dr. hc. Werner Hohenberger  
werner.hohenberger@uk-erlangen.de

<sup>1</sup> Chirurgische Universitätsklinik,  
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen,  
Deutschland

<sup>2</sup> Am Gründla, 91074 Herzogenaurach, Deutschland

nun als eine weitere Bestätigung sehen, wobei – und das ist bisher noch nie über fast zwanzig Jahre nachverfolgt worden – dies auch nach so langer Zeit keine negativen Auswirkungen zeigt. Offen bleibt aber eben auch weiterhin die Frage offen, ob in manchen Fällen vielleicht doch 3 cm besser wären oder wie es sich genau mit den sehr dicken Melanomen verhält. Dazu gibt es auch bis jetzt noch keine validen Daten.

*Werner Hohenberger, Erlangen*

**Interessenkonflikt** W. Hohenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Gillgren P, Drzwiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U (2011) 2-cm vsus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 378(9803):1635–1642
- Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF (2009) Surgical Excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4):CD4835. <https://doi.org/10.1002/14651858.SC004835>
- Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, Theaker J, Bliss JM, Thomas JM, UK Melanoma Study Group, British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons, and the Scottish Cancer Therapy Network (2016) Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomized trial. *Lancet Oncol* 17(2):184–192
- Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, Temple WJ, Mihm MC, Barnhill RL, Jewell WR, Wanebo HJ, Desmond R, Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial (2001) Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cmvs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 8(2):101–108
- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Kurzversion 1.1 – Februar 2013, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL