

**Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation der
Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem / „frühem
intermediären“ Risiko**

PREFERE

Studienleiter (principal investigators): Prof. Dr. Michael Stöckle, Prof. Dr. Thomas Wiegel

Studienleiter (Vertreter): Prof. Dr. Peter Albers, Prof. Dr. Heinz Schmidberger

Projektmanagement: Roswitha Bussar-Maatz, DKG e.V. Berlin

Studienziel

Das Ziel der prospektiven, randomisierten Studie ist es, - auf Wunsch des G-BA - den Nutzen und die Risiken der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation im Vergleich zur radikalen Prostatektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom und niedrigem / frühem intermediären Risiko zu evaluieren. Ferner sollen die anderen in aktuellen evidenzbasierten Therapieleitlinien empfohlenen therapeutischen Alternativen für diese Patienten evaluiert werden, so dass 4 Therapiestrategien zur Randomisation anstehen:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie mit Photonen
- Interstitielle Low-dose-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation
- Active Surveillance

Zu erwartende **Patientenpräferenzen** wurden bei der Konzeption berücksichtigt, so dass 11 randomisierte Teilstudien resultieren, die später ähnlich von Metanaalysen je Fragestellung wieder zusammengefasst werden können:

Teil-studie	Patientenpräferenz	Brachy-therapie	Perkutane Bestrahlung	Prostatektomie	Active Surveillance
1	Patient ist offen für alle Optionen	X	X	X	X
2	Patient lehnt nur ActiveSurveillance ab	X	X	X	
3	Patient lehnt nur Prostatektomie ab	X	X		X
4	Patient lehnt nur perkutane Strahlentherapie ab	X		X	X
5	Patient lehnt nur Brachytherapie ab		X	X	X
6	Patient lehnt ActiveSurveillance <u>und</u> Prostatektomie ab	X	X		
7	Patient lehnt perkutane Strahlentherapie <u>und</u> ActiveSurveillance ab	X		X	
8	Patient lehnt perkutane Strahlentherapie <u>und</u> Prostatektomie ab	X			X
9	Patient lehnt Brachytherapie <u>und</u> Active Surveillance ab		X	X	
10	Patient lehnt Brachytherapie <u>und</u> Prostatektomie ab		X		X
11	Patient lehnt Brachytherapie <u>und</u> perkutane Strahlentherapie ab			X	X

Voraussetzung ist eine einheitliche, standardisierte Aufklärung der Patienten über die verschiedenen Therapiealternativen: Die Studie soll Ende 2012 beginnen und Ende 2029/2030 beendet werden. Innerhalb von 4 Jahren sollen etwa 60 Prüfzentren 7.600 Patienten rekrutieren und über mindestens 13 Jahre nachbeobachten. Die Prüfzentren müssen alle Strategien (ggf. mit Kooperationspartnern) anbieten und entsprechende Erfahrungen haben.

Einschlusskriterien

- Neu entdecktes, stanzbioptisch oder histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata (Stanzbiopsie nach standardisiertem Protokoll)
- Alter ≤ 75 Jahre
- lokal begrenztes Karzinom mit $\leq cT2a$, NX bzw. N0 M0
- PSA ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score $\leq 7a$ (3+4)
- ECOG Performance Status 0 oder 1
- Prostatavolumen ≤ 60 cm³
- Tumoranteil in den befallenen Stenzen < 30 % der Stenzen bei einer Länge < 5 mm
- IPSS-Score < 18
- Uroflow (Q_{max}): > 15 ml/s

Ausschlusskriterien

- Unifokale Gleason-6-Karzinome < 1mm
- Vorbehandlung wegen PCA bzw. im kleinen Becken
- Inakzeptables Operationsrisiko
- Lebenserwartung < 10 Jahre
- Restharn > 50 ml
- Großer Prostatamittellappen
- Floride chronische Darmentzündung im Enddarmbereich
- Andere aktive maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre außer oberflächliches Basaliom oder Carcinoma-in-situ adjuvante endokrine Therapie
- Kontraindikation gegen eine der vier Therapieoptionen
- Nicht einwilligungsfähige Patienten
- Fehlende schriftliche Einwilligungserklärung

Übersicht über die Nachsorgeuntersuchungen

	Monat									Jahr										
Monat	-1*	0**	3 ¹	6	12	18	24	30	36	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14-17
Körperliche Untersuchung	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●●●●
Digital-rektale Palpation	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●●●●
PSA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	● ²	●●●● ²
(Re)-Biopsie ³	●			●						●			●			●			●	●
Therapie--komplikationen	● ⁴	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●●●●
QLQ	●	● ⁵	●	●	●	●	●	●	●			●			●				●	

* = Screening < 4 Wo. vor Randomisierung

** = Basisuntersuchungen - Behandlung (< 4 Wo. nach Randomisierung)

1 = nach RT erste Nachsorge 4-12 Wochen nach Therapie

2 = bei AS halbjährlich

3 = die Prostata-Biopsie darf <8 Wochen vor Randomisierung erfolgen, Re-Biopsie bei inadäquater Qualität bzw. in der Nachsorgephase unter AS in der angegebenen Frequenz

4 = Zustand vor Therapie (z.B. Potenz)

5 = Erfassung der QLQ vor Therapie

Hypothesen: Es wird davon ausgegangen, dass sich die vier Therapiestrategien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit höchstens unwesentlich unterscheiden. Unterschiede sind jedoch in der Lebensqualität und der therapieassoziierten Morbidität zu erwarten.

Primäres Zielkriterium = tumorspezifischer Tod.

Voraussetzungen Prüfzentren: ≥ 100 kurative Behandlungen/Jahr, ≥ 50 Prostatektomien pro Operationsmethode/ Jahr, ≥ 25 primäre Bestrahlungen/Jahr, ≥ 15 Permanente Seed Implantationen/Jahr, Erfahrungen der Therapeuten (Prostatektomie ≥ 150 Fälle imjeweiligen Verfahren, ≥ 50 Perkutane Strahlentherapien, ≥ 100 Permanente Seedimplantationen) Erfahrungen mit klinischen Studien - Abweichungen, z.B. bei entsprechenden Erfahrungen der behandelnden Ärzte (aus früheren Tätigkeiten) können von der Studienleitung genehmigt werden