

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Active Surveillance beim
lokoregionären Prostatakarzinom
kritisch betrachtet**

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2015; 22 (Sonderheft
5) (Ausgabe für Österreich), 1-3*

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Aktuelle PCa-Therapie aus urologischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Sicht

Zusammenfassung von Vorträgen von Prof. Wolfgang Hörtl, Doz. Annemarie Schratte-Sehn und Doz. Maria De Santis, erstellt von Dr. Claudia Uhlir

Active Surveillance beim lokoregionären Prostatakarzinom kritisch betrachtet

C. Uhlir

Für die Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms bieten sich heute grundsätzlich neben radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie und Brachytherapie die konservativen Strategien des „Watchful Waiting“ und der „Active Surveillance“ an.

In der Praxis beginnt die Problematik des Managements des Prostatakarzinoms bereits bei der Beratung von Männern über den Nutzen einer PSA-Bestimmung und der entsprechenden Entscheidung dafür. Wünscht ein Mann eine PSA-Bestimmung, dann muss ihm die Konsequenz eines erhöhten PSA-Wertes klar sein, denn ohne die Bereitschaft, auf den erhöhten PSA-Wert zu reagieren, ist eine PSA-Bestimmung wertlos.

Medizinische Kriterien für eine Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms sind Lebensalter, Lebenserwartung, Komorbiditäten und die Erwartungen des Mannes hinsichtlich der Sexualfunktion. Bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine lokoregionäre Therapie muss jede subjektive Beeinflussung im Aufklärungsgespräch vermieden werden. Es gilt, die Optionen unabhängig von den persönlichen Präferenzen neutral darzustellen. Das Therapiekonzept soll für den Patienten Vorteile bringen, sicher und für ihn akzeptabel sein.

■ Unschärfe Definition des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms

Während im Rahmen von Watchful Waiting erst beim Auftreten von Symptomen oder bei Progression mit einer Therapie begonnen wird, zielt Active Surveillance darauf ab, den optimalen Zeitpunkt für die kurative Therapie zu finden und eine Übertherapie zu vermeiden. Active Surveillance ist ausschließlich Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom vorbehalten. Erschwert wird die Entscheidung in der Praxis durch die Tatsache, dass eine einheitliche Definition des Risikoprofiles des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms fehlt.

Neben den Kriterien nach D'Amico [1] für das Low-Risk-Prostatakarzinom kommen die NCCN-Kriterien [2] für das Very-Low-Risk-Prostatakarzinom und die EAU-Kriterien 2014 am häufigsten zur Anwendung (Tab. 1). Die NCCN-Kriterien enthalten den problematischen Parameter „PSA-Density“, denn das Ergebnis der Ultraschall-Volumetrie ist nicht

nur sehr stark untersucherabhängig, die verschiedenen Berechnungsmethoden bringen darüber hinaus auch unterschiedliche Ergebnisse. Hinzu kommt, dass der ebenfalls in den NCCN-Kriterien enthaltene Parameter des Karzinomanteils pro Stanze sehr stark durch die Qualität des Einbettungsverfahrens der Stanzzyylinder beeinflusst wird. Einen Kompromiss stellen die Kriterien der EAU-Guidelines 2014 [3] dar, die für die Klassifikation des Low-Risk-Prostatakarzinoms ≤ 2 positive Stenzen mit $\leq 50\%$ Karzinomanteil pro Stanzzyylinder fordern und auf das Kriterium der PSA-Density verzichten.

Die unterschiedlichen Definitionen machen eine sichere Diagnose eines Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms sehr schwierig.

■ Unklarer Zeitpunkt für Rebiopsie und Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms

Auch über den optimalen Zeitpunkt für Rebiopsie und Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms herrscht kein Konsens. Viele Autoren empfehlen eine „frühzeitige Rebiopsie“. Studien zeigen, dass eine zweite Biopsie 3 Monate nach der Erstbiopsie bereits bei 27 % der Patienten zu einem Gleason-Upgrade führte [4] und die Schwankungsbreite der Patienten mit Gleason-Upgrade bei Rebiopsie nach 2 Jahren mit 19–53 % sehr groß ist [5].

Ein Upgrading anhand einer Frühbiopsie spricht für die Entnahme zu weniger Stenzen bei der Erstbiopsie („Undersampling“), ein Upgrading bei der Rebiopsie nach 2 Jahren hinge-

Tabelle 1: Risikoprofile des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms.

Low-Risk-Prostatakarzinom nach D'Amico 1998 [1]	Very-Low-Risk-Prostatakarzinom nach NCCN 2014 [2]	Low-Risk-Prostatakarzinom nach EAU 2014 [3]
– PSA ≤ 10 ng/ml	– T1c (PP wegen erhöhtem PSA)	– cT1–2
– Kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster	– Gleason ≤ 6	– PSA < 10
– Klinisches Stadium \leq cT2a	– PSA < 10 ng/ml	– Gleason ≤ 6 (mind. 10 Stenzen)
	– PSA-Density $\leq 0,15$ ng/ml/g	– ≤ 2 positive Stenzen mit $\leq 50\%$ Karzinomanteil pro Stanzzyylinder
	– < 3 Stenzen mit $< 50\%$ Karzinomanteil pro Stanze	

Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl, Facharzt für Urologie (FEBU), Wien

**Abbildung
siehe Printversion**

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading unter Active Surveillance. Translated reprint from [7] © 2010, with permission from Elsevier.

gen eher für einen Progress. Der Zeitpunkt für die Biopsie zur Identifikation eines Niedrigrisikokarzinoms sollte dazwischen gewählt werden, ist aber nicht definiert.

Die aktuellen Daten zur Active Surveillance aus der Toronto-Studie mit einer allerdings noch zu kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von nur 6,4 Jahren lassen darauf schließen, dass ein diagnostiziertes Niedrigrisiko-Prostatakarzinom erst nach 5–10 Jahren behandlungsbedürftig wird [6].

■ Risiken der Active Surveillance

Active Surveillance bringt verschiedene Risiken mit sich. Eine Schwachstelle ist die Undergrading-Rate von 40–45 % in der Erstbiopsie im Vergleich zum Gleason-Score bei radikaler Prostatektomie. Allerdings ist daraus keine Konsequenz im Hinblick auf Progression und Überleben abzuleiten, da schlüssige Daten zum Einfluss von Undergrading auf Krankheitsverlauf und Überleben fehlen. Hinzu kommt eine Drop-out-Rate der Patienten unter Active Surveillance von einem Drittel innerhalb von 5 Jahren. Hauptgründe hierfür sind PSA-Progression, Gleason-Progress, Angst und auch der Wunsch nach Tumorfreiheit.

In Abbildung 1 ist die Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading unter Active Surveillance im Zeitverlauf dargestellt. Nach 6 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für ein ungünstiges Biopsiergebnis bei > 50 % [7].

Tabelle 2: Aktuelle Ergebnisse der Toronto-Studie zu Active Surveillance bei Prostatakarzinom. Nach [6].

- 993 Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko
- Medianer Follow-up: 6,4 Jahre
- 819 Überlebende
- 149 Todesfälle insgesamt (15 %)
- 15 Todesfälle aufgrund von Prostatakarzinom (1,5 %)
- 13 Patienten mit M1-Karzinomen (1,3 %), alle am Leben
- Unbehandelt waren:
 - Nach 5 Jahren 75,7%
 - Nach 1 Jahr 63,5%
 - Nach 15 Jahren 55%
- Verhältnis von Prostatakarzinom-unabhängiger Mortalität zu Prostatakarzinom-Mortalität: 9,2:1

Zur Active Surveillance läuft eine Vielzahl von Studien, darunter START (Standard Treatment Against Restricted Treatment), PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance), ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment), PASS (Prostate Cancer Active Surveillance Study) und HAROW (Hormontherapie, Active Surveillance, Radiotherapie, Operation, Watchful Waiting). Ergebnisse sind erst in > 10 Jahren zu erwarten.

■ Parameter zur Indikationsstellung für eine Therapie

Die Indikation zur Therapie unter Active Surveillance wird derzeit anhand von PSA, PSA-Kinetik und Rebiopsie gestellt. Die Validität dieser Parameter ist beschränkt, PSA-Kinetik und Rebiopsie haben die größte Aussagekraft.

Unbestritten werden aktuell zu viele Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aggressiv behandelt. Ein Grund dafür ist das Fehlen valider Parameter für die Identifikation von Patienten, die von einer Therapie profitieren.

Active Surveillance scheint dennoch nicht der ideale Ausweg zu sein, denn der Toronto-Studie zufolge

- kommt es bei 40–50 % der Patienten unter Active Surveillance zu einem Upgrading im T-Stadium und/oder im Gleason-Score,
- entwickeln 20–35 % der Patienten einen Progress und
- erhalten ca. 50 % der Männer im Verlauf der Active Surveillance eine zusätzliche Therapie [6].

Eine korrekte Selektion ist schwierig, da die Risikofaktoren zu wenig sensitiv sind. Bessere prognostische Marker sind unbedingt erforderlich. Daran wird international intensiv geforscht. Aber auch das Zeitintervall und der Zeitpunkt der Rebiopsien sind strittig.

Die aktuellen Daten aus der Toronto-Studie ergeben, dass das Risiko von Patienten, unter Active Surveillance an einem Prostatakarzinom zu versterben, versus Tod aus anderen Gründen bei 1:9,2 liegt (Tab. 2) [6].

■ Ungelöste Probleme

Die Probleme im Management des lokoregionären Prostatakarzinoms sind vielgestaltig:

- Die Propagierung der Früherkennungsuntersuchungen des Prostatakarzinoms anhand der PSA-Bestimmung führte in

Tabelle 3: Active Surveillance gemäß NCCN 2012. Nach [2].

- PSA-Bestimmung alle 3–6 Monate
- Digitale rektale Untersuchung (DRU) alle 6–12 Monate
- Rebiopsie:
 - Nach 6 Monaten (wenn < 10 Stenzen in der Erstbiopsie)
 - Nach 18 Monaten (wenn > 10 Stenzen in der Erstbiopsie)
 - Danach jährlich
 - Bei PSA-Anstieg oder suspekter DRU
- Rebiopsie nicht indiziert bei Männern > 75 Jahre oder bei Lebenserwartung < 10 Jahre

den vergangenen Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Detektionsrate von Niedrigrisikotumoren. Dadurch stellt sich in der Praxis weit häufiger als früher die Frage nach dem weiteren Vorgehen bei Patienten mit Low-Risk-Prostatakarzinom.

- Die Kriterien für das Low-Risk-Prostatakarzinom sind mit einer Fehlerrate behaftet und weder standardisiert noch validiert.
- Nachsorge- und Rebiopsieintervalle sind willkürlich gewählt und nicht evidenzbasiert, so auch in den Empfehlungen der NCCN 2012 (Tab. 3) [2]. Außer Streit steht die Indikation zur Rebiopsie bei PSA-Anstieg oder bei suspektem Befund einer digitalen rektalen Untersuchung. Die Rebiopsie ist auch nicht indiziert bei Männern > 75 Jahren oder mit einer Lebenserwartung < 10 Jahren. Bei dieser Empfehlung stellt sich allerdings die Frage nach der Indikation für eine Primärbiopsie in dieser Gruppe von Männern.
- Bereits 2006 stellten die Autoren Klotz et al. fest, dass sich unter den operierten Patienten mit vermeintlich geringem Risiko eine große Zahl von Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung fand (58 % der Patienten mit pT3a, b; 8 % N+) [8].

■ Fazit

Aktuell belegt die Evidenz den Nutzen von Active Surveillance als Strategie beim lokoregionären Prostatakarzinom nicht ausreichend. Kritisch betrachtet handelt es sich bei die-

sem Regime immer noch um einen experimentellen Zugang [9].

Literatur:

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
2. NCCN Guideline „Prostate Cancer“, Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [gesehen: 02/2015].
3. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2014. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> [gesehen: 02/2015].
4. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2795–800.
5. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; 180: 1964–7; discussion 1967–8.
6. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7.
7. Tseng KS, Landis P, Epstein JI, et al. Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2010; 183: 1779–85.
8. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46–50.
9. Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 582–90.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl
 Facharzt für Urologie (FEBU)
 A-1190 Wien, Obkirchgasse 43/8
 E-Mail: wolfgang.hoertl@meduniwien.ac.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)