

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Active Surveillance

Loidl W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 15-17

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

ACTIVE SURVEILLANCE

Neueste Erkenntnisse zeigen, daß nicht jeder potentiell kurativ behandelbare Patient auch sofort im Rahmen einer Operation oder Bestrahlung behandelt werden muß, sondern daß diese Eingriffe hinausgezögert werden können. Im Rahmen der „Active Surveillance“, in den USA auch „expectant management with selective delayed intervention“ genannt, ist eine abwartende, jedoch aktive Führung der Patienten durch den betreuenden Urologen vorgesehen. Hintergrund dieser Strategie ist die Tatsache, daß sich das Prostatakarzinom über Jahre hindurch sehr langsam entwickeln kann und daß in dieser Zeit die therapeutischen Möglichkeiten durch eine beobachtende Haltung aufrechterhalten bleiben, die potentielle Morbidität der therapeutischen Eingriffe jedoch hinausgeschoben wird.

VERLAUF DER PROSTATAKARZINOMERKRANKUNG OFT SEHR HETEROGEN

Aufgrund von Autopsiestudien kann man davon ausgehen, daß etwa 30 % der über 50-jährigen Männer bereits ein Prostatakarzinom haben, daß

jedoch bei nur 10 % der Männer über 50 Jahre das Prostatakarzinom klinisch relevant wird und 25 % dieser Patienten versterben. Das Fortschreiten der Erkrankung stellt sich sehr heterogen dar, neben latenten und sehr langsamen Verläufen entwickelt sich das Prostatakarzinom bei einigen Patienten jedoch sehr rasch. Um den Verlauf von Prostatakarzinomerkrankungen zu dokumentieren, wurden in den letzten Jahrzehnten einige Surveillance-Studien initiiert, die zeigen, daß Prostatakarzinompatienten sehr häufig nicht an ihrer Tumorerkrankung versterben und daß das krankheitsspezifische Überleben interindividuell stark variiert (Tabelle 1).

Die Daten basierten oft auf Ergebnissen der Prä-PSA-Ära, die die Stadiummigration der letzten Jahre nicht beinhalten. Viele dieser Studien unterlagen einem Selektions-Bias. Eine adjuvante hormonsuppressive Therapie wurde erst bei Auftreten von Symptomen durchgeführt, es wurden weder der Verlauf des PSA-Wertes noch der Gleasonscore berücksichtigt und die Diagnose Prostatakarzinom basierte lediglich auf einer Aspirationszytologie. Trotz dieser, für die heutige Zeit sehr unzureichenden Daten geht jedoch deutlich hervor, daß eine Untergruppe von Patienten mit klinisch sehr günstigen Parametern überaus lange überlebte. Das

krankheitsspezifische Überleben bei Patienten mit Grad 1- oder Grad 2-Tumoren, die weder operiert noch bestrahlt, sondern beobachtet oder verzögert hormontherapiert wurden, war nach 10 Jahren Follow-up 87 %, im Vergleich zu 34 % bei Patienten mit Grad 3-Tumoren [Chodak, 1994].

Der Verlauf der Erkrankung gestaltet sich oft höchst unterschiedlich. So variierte die PSA-Verdopplungszeit individuell beträchtlich, Patienten mit insgesamt günstigen Ausgangswerten (klinisch lokalisierte Tumore, PSA-Werte < 15 und Gleasonscores ≤ 7) wiesen PSA-Verdopplungszeiten zwischen < 2 Jahre und > 10 Jahre auf.

SCREENINGPROGRAMME FÜHREN ZUR FRÜHEREN ERKENNUNG DES PROSTATAKARZINOMS

Die Gruppe der Patienten mit – bei Diagnosestellung – sehr frühen Karzinomstadien wird dank erfolgreicher und effizienter Screeningprogramme immer größer. Die überwiegende Anzahl der neu diagnostizierten Karzinome präsentieren sich nun als nicht tastbare T1c-Tumore, die lediglich aufgrund eines erhöhten

Tabelle 1: Surveillance-Studien (mod. nach Klotz 2003)

Studie	Ende d. Rekrutierung	Stadium	Pat.	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben	15-Jahres-Überleben
Hanash	1942	A	50	86 %	52 %	22 %
		B	129	19 %	4 %	1 %
Lerner	1982	T1b/2	279	88/95 %	61/80 %	
Adolfson	1982	T1/2	122	82/99 %	50/84 %	
Johansson	1984	T1/2	223		41/86 %	21/81 %
Waalder	1985	T2	28	94 %		
Whitmore	1985	T2	37	95 %	90 %	62 %
George	1986	Tx	120	86 %	66 %	66 %
Aus	1991	T1–4	301	80 %	50 %	30 %
Holmberg	1999	T1/2	348	82/91 %		

PSA-Wertes erkannt werden. Bei weiteren günstigen Ausgangsparametern, wie einem PSA-Wert < 10 ng/ml und einem Gleasonscore < 7 , ist bei dieser Patientengruppe von einem sehr langsamen Tumorwachstum auszugehen. Mit anderen Worten: Die Zeit, in der der Tumor kurabel ist, erstreckt sich mitunter auf einige Jahre. Es gibt also Patienten, die nicht unbedingt sofort nach Diagnosestellung operiert werden müssten, sondern bei welchen das „Fenster der Kurabilität“ ausgeschöpft werden könnte. Dadurch wäre es möglich, die potentielle Morbidität der kurativen Verfahren hinauszuzögern, ohne das krankheitsspezifische Überleben zu verkürzen. Die Herausforderung für den betreuenden Urologen liegt nun darin, die Zeit der Kurabilität nicht zu verpassen. So hat ein Patient mit einem PCa-Stadium T1c, einem Gleasonscore 6 und einem PSA-Wert 5 ng/ml laut Kattan-Nomogramm eine 95 %-ige Chance, und beim doppelten PSA-Wert 10 ng/ml eine 90 %-ige Chance, durch eine Prostatektomie geheilt zu werden. Dazwischen liegen möglicherweise einige Jahre, die ohne operations- bzw. bestrahlungsbedingte Morbidität erlebt werden können. Weitere Informationen können auch von bereits operierten Patienten mit PSA-Relapse gewonnen werden. Pound analysierte retrospektiv die Daten von 304 Patienten und hob die prädiktive Bedeutung von Gleasonscore, PSA-Rezidiv und PSA-DT hervor. Das 7-Jahres-metastasenfreie Überleben variiert demnach bei Patienten mit einem Gleasonscore 5–7 je nach Parameter zwischen 82 % und 15 % (Tabelle 2).

Wie weit kann nun im Zeitalter des PSA-Wertes die Therapie hinausgezögert werden und kann eine verzögerte Therapie bei einem rapid progressierten Karzinom noch effektiv eingesetzt werden? Diesen Fragen versuchte Klotz durch nachfolgend zusammengefaßte, prospektive Studien auf den Grund zu gehen.

EFFIZIENTER PARAMETER FÜR RISIKOABSCHÄTZUNG: DIE PSA-VERDOPPLUNGSZEIT

Es wurden 231 Patienten mit einem PSA-Wert < 15 ng/ml, einem Gleasonscore ≤ 7 und einem Tumorstadium $\leq 2b$ eingeschlossen. Die Patienten wurden solange lediglich beobachtet, bis sie entweder eine rapide PSA-Progression, eine klinisch signifikante Progression oder eine histologische Progression aufwiesen.

PSA-Progression:
PSA-DT < 2 Jahre basierend auf ≥ 3 Messungen im Abstand von ≥ 6 Monaten
End-PSA > 8 ng/ml
P $< 0,05$

Klinische Progression:
Verdopplung des maximalen Durchmesser des Tumors
Erforderliche TURP
Ureterobstruktion
Radiologisch oder klinisch nachweisbare Metastasen

Histologische Progression:
Gleason-Score ≥ 8 bei einer Rebiopsie 12–18 Monate

Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 45 Monaten war bei 70 % der Patienten weiterhin keine Therapie erforderlich, während hingegen 30 % der Patienten eine Therapie benötigten. Die Gründe hierfür waren bei 8 % ein rapider PSA-Progress, bei 10 % ein klinischer Progress, bei 4 % ein histologischer Progress, bei 16 % ein Patientenwunsch, 2 % der Patienten verstarben aus anderen Gründen. Die mediane PSADT betrug 7 Jahre, bei 42 % der Patienten über 10 Jahre und bei 21 % der Patienten unter 2 Jahre. Die Rebiopsie nach 1,5 bis 2 Jahren zeigte bei 92 % der Patienten einen stabilen Gleasonscore und bei 8 % eine signifikante Verschlechterung (Anstieg um 2 Grad). Neun Patienten unterzogen sich aufgrund einer PSADT unter 2 Jahren einer radikalen Prostatektomie. Alle neun Patienten hatten einen präoperativen Gleasonscore 5–6, einen PSA-Wert < 10 ng/ml und ein Tumorstadium T1–T2. Die Endpathologie brachte deutlich schlechtere Ergebnisse, drei Patienten hatten ein Tumorstadium T2, 5 Patienten ein Tumorstadium T3a–T3c und ein Patient ein Tumorstadium N1.

Aus diesen Daten lassen sich einige Schlüsse ziehen. Die PSA-Verdopplungszeit variiert bei scheinbar ähnlicher Ausgangssituation enorm. Die PSA-Verdopplungszeit ist nicht durch andere Faktoren, wie Gleasonscore oder Ausgangs-PSA-Wert, vorherzusagen. Eine kurze PSADT birgt ein

Tabelle 2: Klinisch metastasenfreies Überleben nach RPE und PSA-Relapse (mod. nach Pound 1999)

Gleasonscore PSA-Relapse PSADT	5–7 > 2 Jahre > 10 Monate		5–7 < 2 Jahre > 10 Monate	
	< 10 Monate	< 10 Monate	< 10 Monate	< 10 Monate
3-Jahres-metastasenfreies Überleben	95 %	82 %	79 %	81 %
5-Jahres-metastasenfreies Überleben	86 %	69 %	76 %	35 %
7-Jahres-metastasenfreies Überleben	82 %	60 %	59 %	15 %

hohes Progressionsrisiko. Natürlich sind bezüglich des Managements „Active Surveillance“ noch viele Fragen offen: Zeigt die PSA-Akzeleration eine Fernmetastasierung oder eine lokale Progression des Tumors an? Sind Patienten nach langem stabilem PSA-Wert und plötzlichem PSA-Anstieg noch kurabel? Wie häufig ist ein plötzlicher PSA-Anstieg? Antworten auf diese Fragen werden zukünftige Studien liefern. Was sich aber jetzt schon zeigt, ist die Tatsache, daß in Zukunft eine immer differenziertere Patientenführung möglich sein wird.

Literatur:

Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975–80.

Lerner SP, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. *J Urol* 1991; 146: 1040–5.

Hanash KA, Utz DC, Cook EN, Taylor WF, Titus JL. Carcinoma of the prostate: a 15-year followup. *J Urol* 1972; 107: 450–3.

Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–10.

Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J,



Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Geboren 1957 in Linz. Medizinstudium in Innsbruck, wissenschaftliche Arbeiten während des Studiums in Innsbruck für Prof. Dr. H. Marberger und Prof. Dr. G. Jakse. 1983 Promotion. 1984–1986 Turnus BHS in Linz und LKA Salzburg. 1986–1991 FA-Ausbildung BHS Linz unter Prim. Dr. A. Schorn und Doz. Dr. M. Riccabona. 2003–2004 Oberarzt an der Universitäts-

klinik Wien unter Prof. Dr. M. Marberger. Seit 01.10.04 Leiter der Urologischen Abteilung, Barmherzige Schwestern Linz. Seit 2002 Leiter des Arbeitskreises Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie. 1994 bis 2003 ständiges Mitglied der GU-Gruppe der EORTC.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. med. Wolfgang Loidl
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz
Urologische Abteilung
A-4020 Linz, Seilerstätte 4
E-mail: Wolfgang.Loidl@bhs.at

Blonski J, Fernandez S, Erbersdobler A, Huland H. Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables. *Eur Urol* 2003; 43: 6–10

Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: S48–50; discussion S50–1.

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379–85.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolphson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242–8.

Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol* 2001; 166: 1702–6.

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](#)