

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

"Watchful Waiting" bzw. "Deferred Treatment" - zeitverzögerter Therapiebeginn beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Hobisch A, Zielinski C, Loidl W

Lunglmayr G, Sedlmayer F, Vutuc C

Zechner O

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 59-60

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

„Watchful Waiting“ bzw. „Deferred Treatment“ – zeitverzögerter Therapiebeginn beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

A. Hobisch, C. Zielinski, W. Loidl, G. Lunglmayr, F. Sedlmayer, C. Vutuc, O. Zechner

■ Einleitung

Die Tatsache, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCa) wesentlich höher ist als dessen Mortalität [1], lässt darauf schließen, dass eine Subgruppe von Männern mit einem konservativen Management („Deferred Treatment“) aufgrund der biologischen Aktivität des Tumors keine Einschränkung der Lebenserwartung erfahren würde. Diese Männer versterben zwar mit, nicht aber am PCa. Durch eine deutlich verbesserte Diagnostik mit PSA, gesteigerter Anzahl an Prostatabiopsien und neuen Biomarkern werden immer häufiger sehr kleine, auf das Organ beschränkte, gut differenzierte PCa entdeckt. Dadurch wird diese Subgruppe deutlich größer. Da die neu diagnostizierten PCa offensichtlich sehr heterogen in Bezug auf ihr biologisches Verhalten sind, wäre eine Differenzierung in niedrigmaligne sowie aggressive und somit lebensbedrohliche Phänotypen für die weitere Therapieentscheidung sehr wesentlich. Leider stehen uns zum jetzigen Zeitpunkt keine exakten Marker zur Verfügung, um die biologische Aggressivität eines PCa definieren zu können. Die Vielzahl an unterschiedlichen Kriterien zur Beurteilung eines so genannten Niedrigrisikoprofils [2–9] spiegelt das Unvermögen, die biologische Aggressivität des Tumors zu definieren, wider. Um eine Überbehandlung dieser Männer zu vermeiden, werden heutzutage 2 – in ihrem Endziel unterschiedliche – konservative Managementstrategien angeboten.

■ „Active-surveillance“ – bzw. „Active-monitoring“- Strategie

Beabsichtigtes Ziel dieser Option ist, durch konsequente engmaschige Verlaufskontrollen im Idealfall auf eine kurative Therapie verzichten zu können,

da der Tumor keinen oder keinen wesentlichen Progress zeigt. Ein weiteres Ziel dieser Strategie besteht darin, die Tumorthherapie zu einem möglichst späten Zeitpunkt einzuleiten. Grundvoraussetzung dieser Strategie ist, dass der Tumor noch in einem Stadium reevaluiert wird, in dem er prinzipiell kurativ therapiert werden kann. Erstmals wurde diese Therapiestrategie 2001 von Richard Choo beschrieben [10]. Besonders geeignet für diese Strategie sind aufgrund des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung vor allem ältere Patienten mit einem PCa, das nicht tastbar und aller Voraussicht nach als „niedrigmaligne“ erscheint. Für dieses Stadium gibt es unterschiedliche Definitionen.

■ „Watchful-Waiting“- Strategie

Manchmal wird anstatt des Begriffs „Watchful Waiting“ die Terminologie „Deferred Treatment“ oder „Symptom-guided Treatment“ verwendet [11]. In der Vergangenheit war eine abwartende, so genannte Watchful-waiting-Strategie in erster Linie Patienten mit fortgeschrittenem Alter (Lebenserwartung < 10 Jahre), erheblichen Komorbiditäten und wenig aggressiven Karzinomen vorbehalten. Therapiemaßnahmen werden erst bei progressionsbedingten Symptomen bzw. Komplikationen eingeleitet. Diese wurden jedoch häufig erst sehr spät eingeleitet, da die Verlaufskontrollen eher unregelmäßig und langfristig durchgeführt wurden. Im Gegensatz zur Active-surveillance-Strategie, deren Endziel eine kurative Therapie des PCa darstellen soll, ist die Watchful-waiting- bzw. Deferred-treatment-Strategie ohne Anspruch eines kurativen Ansatzes und somit rein palliativ.

Die Watchful-waiting-Strategie kann bei Patienten mit sowohl lokalisiertem, lokal fortgeschrittenem als auch metas-

tisiertem PCa als Therapieoption angeboten werden.

In Bezug auf die zeitverzögerte Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa ist die Literatur äußerst spärlich. Randomisierte Studien zu diesen Stadien mit unterschiedlichen aggressiven Therapien wie der radikalen Prostatektomie oder der Radiotherapie, mit oder ohne hormonelle Therapie, existieren leider nicht. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCa, welche während einer Watchful-waiting-Strategie einen Progress erlitten haben, sind geeignete Kandidaten für eine hormonelle Therapie. Zwei nicht randomisierte Studien mit Patienten, die entweder sofort mit einer Orchiectomie oder zeitverzögert behandelt wurden, ergaben keinen Überlebensvorteil, auch wenn die Hormontherapie (HT) erst nach Auftreten von Metastasen eingesetzt wurde [12, 13].

In einer kürzlich durchgeführten prospektiven randomisierten Phase-III-Studie (EORTC 30981) wurden 985 Patienten mit einem PCa mit einem Stadium T0–4, N0–2, M0 eingebracht. Die Patienten wurden entweder sofort mit einer Androgendeprivationstherapie behandelt (ADT) oder erhielten eine zeitverzögerte ADT im Falle eines symptomatischen Progresses oder bei Auftreten von schweren Komplikationen [14, 15]. Nach einem medianen Nachkontrollzeitraum von 7,8 Jahren betrug die Hazard ratio für das Gesamtüberleben 1,25 (95%-CI, 1,05–1,48; non-inferiority $p > 0,1$) in Bezug auf die sofortige ADT. Sowohl die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression des kastrationsrefraktären Karzinoms als auch das PCa-spezifische Überleben waren in beiden verglichenen Gruppen ident. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zeitverzögerten HT betrug 7 Jahre. In diesem Studienarm starben 126 Patienten (25,6%)

innerhalb der zeitverzögerten Phase ohne jegliche HT. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der PCa-Mortalität bzw. dem symptomfreien Überleben. In dieser Studie konnten Risikofaktoren, die mit einem signifikant schlechteren Endergebnis assoziiert sind, identifiziert werden: Patienten mit Ausgangs-PSA > 50 ng/ml zeigten ein > 3,5-fach erhöhtes Risiko, am PCa zu versterben als Patienten mit Ausgangs-PSA < 8 ng/ml. Bei einem Ausgangs-PSA zwischen 8 und 50 ng/ml und einer PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monate war die PCa-Sterblichkeit ca. 7,5-fach höher als mit einer Verdoppelungszeit > 12 Monate. Die Zeit bis zum PSA-Anstieg nach initialem Ansprechen auf die sofortige ADT war abhängig vom Ausgangs-PSA. Daraus lässt sich indirekt schließen, dass das Ausgangs-PSA ein Indikator für die biologische Aggressivität des Tumors darstellt.

In einer großen randomisierten Studie des „Medical Research Council“ (MRC) wurde die sofortige hormonelle Therapie mit einer zeitverzögerten Therapie verglichen [16]. In dieser Studie konnte ein Überlebensvorteil für Patienten mit sofortiger ADT gegenüber der verzögerten Therapie gezeigt werden. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der Studie von Lundgren et al. publiziert [17] (Evidenz-Level 1b). Die EPC-Gruppe um Wirth [18] konnte zeigen, dass beim lokal fortgeschrittenen PCa Patienten mit sofortigem Therapiebeginn mit Casodex 150 mg im Vergleich zu Patienten mit Placebo ein besseres progressionsfreies Überleben zeigten (Evidenz-Level 1b).

Adolfsson et al. haben 50 selektionierte Patienten (medianes Alter 71 Jahre) mit einem moderat- oder hochdifferenzierten, asymptomatischen, lokal fortgeschrittenen, nichtmetastasierten (T3, M0) PCa > 169 Monate beobachtet [11]. Die 5- und 10-Jahres-Karzinom-spezifischen-Überlebensraten betragen 90 und 74 %. Die Wahrscheinlichkeit, bis zum 5. bzw. 10. Jahr keine Therapie zu benötigen, betrug 40 bzw. 30 %. Daraus schlossen die Autoren, dass Watchful Waiting eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hoch- bzw. moderat-

differenziertem, lokal fortgeschrittenem und nichtmetastasiertem Tumor bei einer Lebenserwartung von < 10 Jahre darstellt (Evidenz-Level 3).

Bezüglich Patienten mit metastasiertem PCa und einer zeitverzögerten Therapie-strategie liegen so gut wie keine Daten vor. Geeignet für solche Strategien sind lediglich asymptomatische Patienten mit multiplen Komorbiditäten und dadurch einer deutlich reduzierten Lebenserwartung oder Patienten mit dem ausdrücklichen Wunsch, auf Nebenwirkungen bedingt durch die Tumorthherapie verzichten zu wollen. Zumeist ist die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen Beschwerden aufgrund der Biologie des Tumors sehr kurz. Dann kann gemeinsam mit dem Patienten und eventuell dessen Angehörigen über Therapieoptionen mit einer spezifischen Tumorthherapie bzw. einer „Best supportive care“-Strategie nachgedacht werden. In der oben erwähnten Studie des MRC [16] wird das Risiko, eventuell eine symptomatische Komplikation wie z. B. eine pathologische Knochenfraktur, Rückenmarkskompression oder andere Komplikationen zu erlangen, als problematisch angesehen, ohne von den Vorteilen einer HT profitiert zu haben (Evidenz-Level 1b). Sollte eine zeitverzögerte Therapiestrategie als Behandlungsschema für einen Patienten mit fortgeschrittenem PCa in Betracht gezogen werden, müssen regelmäßige onkologische Nachkontrollen gewährleistet sein.

Literatur:

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 81–7.
2. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budäus L, Heinzer H, Huland H. Active surveillance for prostate cancer. *Urologe* 2008; 47: 261–9.
3. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160: 2407–11.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.

5. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170: 2279–83.
6. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleschner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664–9.
7. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171: 1520–4.
8. Mohler JL, Williams BT, Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. *World J Urol* 1997; 15: 364–8.
9. International PCR. <http://www.prias-project.org>. 2007.
10. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleschner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 615–20.
11. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008; 102: 10–4.
12. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994; 74: 637–41.
13. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985; 57: 724–8.
14. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868–76.
15. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knöngel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941–9.
16. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235–46.
17. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; 153: 1580–6.
18. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865–70.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Alfred Hobisch
 Leiter der Abteilung für Urologie
 Landeskrankenhaus Feldkirch
 Universitäres Lehrkrankenhaus
 A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
 und Fachschwerpunkt
 Abteilung für Urologie
 Landeskrankenhaus Bludenz
 A-6700 Bludenz, Spitalgasse 13
 E-Mail: alfred.hobisch@lkhf.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](#)