

Prostatakrebs

Wie sicher sind Active Surveillance oder Watchful Waiting als Option gegen Überbehandlung?

Unter Active Surveillance ist die Behandlung von Prostatakrebs-Patienten erst vorgesehen, wenn von einer Krankheitsprogression auszugehen ist. Damit kann Männern mit einer Prostatakrebsdiagnose wertvolle Lebenszeit bis zur erforderlichen Intervention hinzugewonnen, oder gegebenenfalls die mit der Prostatakrebstherapie vielfach verbundene Morbidität und Einschränkung von Lebensqualität ganz erspart werden. Watchful Waiting ist hingegen mit der Erwartung verbunden, Prostatakrebs möglichst ohne jegliche Therapie unter beobachtetem Abwarten einfach „aussitzen“ zu können. Dadurch soll älteren Männern mit gravierender Komorbidität die Belastung einer Therapie nicht zugemutet werden, wenn ohnehin anzunehmen ist, dass ein frühes, lokalisiertes Prostatakarzinom während der verbleibenden Lebensspanne des Patienten nicht zu einer lebensbedrohenden Krankheit voranschreitet. Als wesentliche Herausforderung bei Überwachungsstrategien gilt die Festlegung auf Kriterien für die Eignung von Patienten und auf Parameter für Progression. Um Patienten der für sie geeigneten Therapie zuführen zu können, wird nach prognostischen Markern gefahndet, die in der Lage sind, Prostatakarzinome zu identifizieren, die trotz günstiger klinischer Parameter zu aggressivem Verhalten neigen.

Die Mehrheit der Prostatakarzinome wird heute bei Männern im Alter von mehr als 65 Jahren entdeckt. Obwohl mit zunehmendem Alter bei der Diagnosestellung vermehrt aggressive Prostatakarzinome vorgefunden werden, sind es nach klinischen Kriterien dennoch überwiegend Tumoren mit einem niedrigen oder intermediären Risiko [1]. Die Mehrheit solcher Patienten unterzieht sich trotz fortgeschrittenen Alters einer radikalen Prostatektomie. Ihnen wird mehrheitlich zur Therapie geraten, wohl wissend, dass bei den wenigsten Männern hieraus eine Verlängerung ihrer Lebensspanne resultiert. Das untermauern Daten aus der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ER-

SPC) mit insgesamt 182 000 teilnehmenden Männern im Alter von 50 bis 74 Jahren, die ein enormes Maß an Überbehandlung erkennen lassen. Anhand der Intention-to-screen-Analyse errechneten die ERSPC-Autoren, dass bei einem medianen Follow-up von 9 Jahren 48 Prostatakrebs-Patienten behandelt werden müssen, um einen Prostatakrebs-bedingten Todesfall verhindern zu können [2].

Hinter der Präferenz zahlreicher Urologen für die unverzügliche Therapie auch bei Niedrigrisiko- und Intermediärrisiko-Prostatakarzinomen steht zumeist die Befürchtung, das Zeitfenster für die Heilung ungenutzt verstreichen zu lassen. Die Entscheidung für oder gegen Active Surveillance fiel sicher leichter,

Die Festlegung der Kriterien für Eignung und Progression stellen Herausforderungen um breite Akzeptanz von Active Surveillance dar

wenn verlässliche Kriterien für die Aggressivität von Prostatakrebs existierten. Insofern ist es von besonderer Bedeutung, die Patienten identifizieren zu können, deren Prostatakarzinom trotz günstiger klinischer Kriterien ein aggressives Verhalten entwickelt. Diesbezüglich wird insbesondere daran gearbeitet, genetische Prognosemarker anhand tumorspezifischer mRNA oder MikroRNA (miRNA) zu entwickeln. Die Erfolgsaussichten beim Prostatakarzinom stehen allerdings noch in den Sternen – insbesondere bei der Identifizierung prognostischer miRNA-Expressionsprofile (siehe auch *andrologen.info*, September 2011, S. 86).

Active Surveillance ist die gegenüber Watchful Waiting ...

... heute eher akzeptierte Strategie zum Erhalt von Lebensqualität nach einer Prostatakrebsdiagnose. In zahlreichen publizierten Stellungnahmen der jüngsten Vergangenheit lässt sich zunehmend der Konsens erkennen, Therapien bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom erst einmal aufzuschieben. Das trägt der Erkenntnis Rechnung, dass bei den in der Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Ära vermehrt entdeckten Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen zwischen Entdeckung und Progression zumeist eine erhebliche Zeitspanne besteht. Während dieser Zeit soll dem Patienten ein hohes Maß an Lebensqualität bewahrt werden, ohne die Aussicht auf Heilung zu schmälern. Das geschieht unter der Prämisse, dass zu einer Therapie geraten wird, sobald erste Anzeichen für Progression erkennbar sind.

Active Surveillance setzt somit voraus, dass Patienten nach festgelegten Kriterien für Niedrigrisiko-Prostatakrebs (bzw. für ältere Patienten über 70 Jahre unter Umständen auch für Intermediärrisiko-Prostatakrebs) in das Programm aufgenommen werden und zur Therapie übergegangen wird, sobald eine Risikoprogression anhand definierter Parameter festgestellt wird. Andererseits besteht sowohl über optimal geeignete Eignungskriterien für Active Surveillance als auch über die Festlegung hinreichend sicherer Merkmale für die Progression noch weitgehend Unklarheit. An verschiedenen akademischen Instituten weltweit gibt es eine Reihe größerer Studienkohorten, deren Eingangskriterien für Active Surveillance sich in einigen Punkten unterscheiden. Dementsprechend schwankte der für Active Surveillance in Frage kommende Anteil an der Gesamtheit der Prostatakrebs-Patienten in sehr weiten Grenzen [3].

Beim Watchful Waiting wird bei Patienten mit frühem Prostatakrebs auf Therapiemaßnahmen mit kurativer Absicht zumeist bewusst verzichtet. Hierdurch soll insbesondere älteren Patienten ab ca. 70 Jahren mit Komorbiditäten und überschaubarer Lebenserwartung die Belastung einer Operation oder von Bestrahlungen erspart bleiben. Bei auftretenden Beschwerden reich zumeist eine palliative Androgendeprivations-therapie aus.

Watchful Waiting versus radikale Prostatektomie: Langzeitergebnisse der Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial ...

... ergeben für die radikale Prostatektomie gegenüber Watchful Waiting eine geringere krebspezifische Mortalitätsrate [4]. Für diese Vergleichsstudie

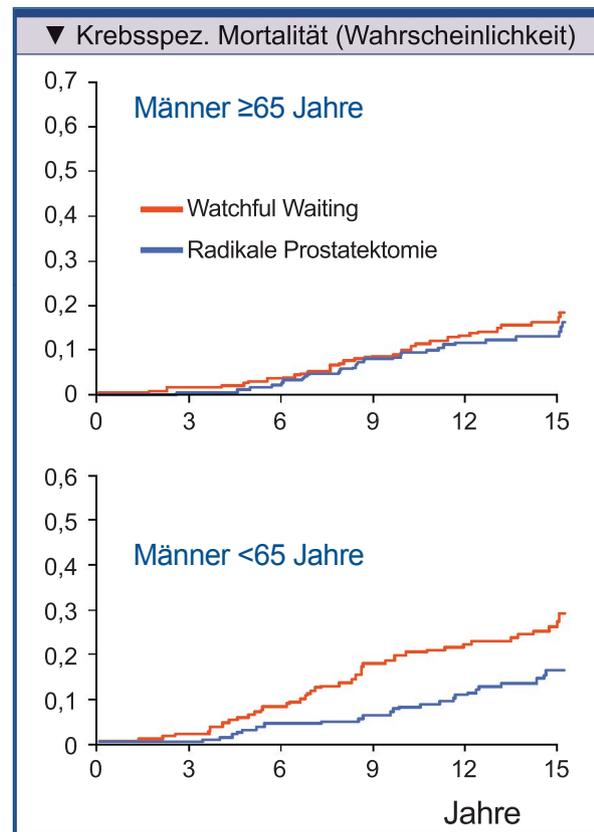


Abb. 1: Aktuelle Analyse der Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial nach einem Follow-up von median 12,8 Jahren. Insgesamt 695 Männer mit frühem Prostatakrebs waren randomisiert entweder dem Watchful Waiting oder der radikalen Prostatektomie zugewiesen worden. Kumulative Inzidenz der Prostatakrebs-verursachten Todesfälle in der radikale-Prostatektomie- und der Watchful-Waiting-Gruppe gesondert nach Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre (Bill-Axelsson A, et al. 2011).

Aggressive Prostatakarzinome mit dennoch günstigen klinischen Parametern identifizieren zu können, hat oberste Priorität

waren von Oktober 1989 bis Februar 1999 insgesamt 695 Männer mit frühem Prostatakrebs randomisiert entweder dem Watchful Waiting oder der radikalen Prostatektomie zugewiesen worden. Während einer Nachbeobachtungszeit von median 12,8 Jahren verstarben 166 von 347 Patienten in der Prostatektomie-Gruppe und 201 von 348 Patienten in der Watchful-Waiting-Gruppe. Davon waren 55 bzw. 81 Todesfälle im Zusammenhang mit der Krebserkrankung. Darüber hinaus ergibt die aktuelle Analyse der Studie auch Vorteile für die radikale Prostatektomie hinsichtlich Gesamtsterblichkeit und Metastasierungsrisiko. Bei Stratifizierung der Patienten in eine Subgruppe unter 65 Jahre und eine Subgruppe mit Männern ab 65 Jahre war der Benefit allerdings auf die jüngeren Männer beschränkt. Doch ältere Männer schienen vom Watchful Waiting insofern zu profitieren, als sie auch ohne Operation keine höhere Gesamtsterblichkeit und krebsspezifische Mortalität (**Abb. 1**) wie auch kein höheres Metastasierungsrisiko hatten wie nach der radikalen Prostatektomie. Diesbezügliche Unsicherheiten sind durch den Mangel an statistischer Power in der Studienpopulation bedingt. Die aktuelle Analyse weist mit 15 Patienten des Gesamtkollektivs, die therapiert werden müssen, um einen Todesfall zu vermeiden, gegenüber der vorausgegan-

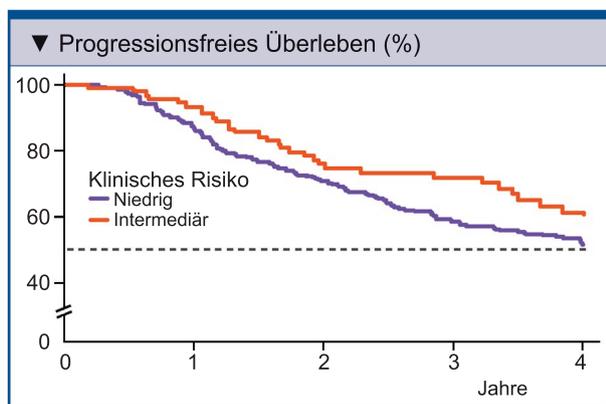


Abb. 2: Von 476 Männern unter Active Surveillance waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. Nach vier Jahren waren 54% der Männer mit niedrigem Risiko und 61% der Männer mit intermediärem Risiko progressionsfrei (Cooperberg MR, et al. 2011).

genen mit noch 19 Patienten einen erhöhten Nutzeffekt der radikalen Prostatektomie aus. Bei Männern unter 65 Jahren waren es nur sieben Fälle.

John Hopkins Active-Surveillance-Programm: Das aktuelle Update bestätigt, dass ...

... das überwachte Abwarten mit kurativer Intention bei sorgsam ausgewählten Patienten eine sichere Alternative zur unmittelbaren Intervention darstellt [5]. Für die Aufnahme in dieses Programm gelten besonders strenge Auswahlkriterien. Als Kandidaten kommen in erster Linie Patienten jeden Alters in Frage, deren Prostatakarzinom mit einem sehr niedrigen Risiko behaftet ist. Das beinhaltet ein klinisches Stadium T1c, eine PSA-Dichte $<0,15$ ng/ml, einen Gleason Score ≤ 6 und höchstens zwei Stanzan mit Krebsgewebe, dessen Anteil pro Stanze maximal 50 % beträgt [6]. Darüber hinaus konnten sich Patienten mit Komorbiditäten oder aus persönlichen Gründen auch bei Nichterfüllung einiger Kriterien aufnehmen lassen, vorausgesetzt ihr Tumor wies einen Gleason Score ≤ 6 auf. Bei letzteren Patienten war es wahrscheinlicher als bei den Patienten, die alle Kriterien für sehr niedrig risikobehaftete Prostatakarzinome erfüllten, dass es bei Biopsien unter der Überwachung zu einer Reklassifizierung ihres Tumors kam. Allerdings bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenzrate der Gleason Score Upgradings. In der Gesamtkohorte betrug die mediane Zeit ohne Intervention nach der Diagnosestellung 6,5 Jahre (0 bis 15 Jahre). Nach zwei, fünf und zehn Jahren war bei 81 %, 59 % bzw. 41 % keine Progression feststellbar. Prostatektomie-bedingte Todesfälle traten nicht auf.

Bei eng gefassten Eignungskriterien für Active Surveillance ...

... minimiert sich die Notwendigkeit, eine Therapie vornehmen zu müssen [7]. An der Universität von Miami (Florida) galten ein Gleason Score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml und zwei oder eine positive Stanze mit jeweils ≤ 20 % Tumoranteil als Voraussetzung für die Teilnahme am Active-Surveillance-Programm. Im Studienkollektiv mit 230 Patienten betrug das mittlere Alter 63,4 Jahre. Nach einer mittleren Überwachungsperiode von 44 Monaten waren noch 86 % der Patienten ohne Anzeichen von Progression. Insgesamt 32 der 230 Studienteilnehmer wurden im Mittel nach 33 Monaten einer Therapie zugewiesen. Davon waren 12 radikale Prostatektomien. Das dabei ermittelte pathologische Stadium der Tumoren unterschied sich nicht von dem bei Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs, der unmittelbar nach der Diagnosestellung resektiert worden war.

Bei zunehmend enger gefassten Eignungskriterien für Active Surveillance ist allerdings zu bedenken, dass sich zwar der Anteil der Patienten reduziert, bei denen sich eine Therapie letztendlich sogar erübrigt, andererseits aber einem Großteil der Prostatakrebs-Patienten die Chance genommen wird, zumindest vorübergehend durch die aufgeschobene Therapie profitieren zu können. Bei den Eingangskriterien für Active Surveillance gilt es daher einen Kompromiss zu finden, der einen Ausgleich zwischen Sicherheit und individuellem Nutzeneffekt gewährleistet.

Auch ausgewählte Prostatakrebs-Patienten mit intermediärem Risikoprofil ...

... werden als mögliche Kandidaten für Active Surveillance erachtet [8]. Prostatakrebs-Patienten mit einem intermediärem Risikoprofil hatten einen Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score 3 bis 5 – einer validierten Definition für intermediäres Risiko – oder einen niedrigeren CAPRA Score bei einem Tumor mit dem Gleason Score 3 + 4. Von 476 beobachteten Männern waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. In Relation zur Gruppe 1 hatten die Männer in Gruppe 2 ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren mittleren PSA-Spiegel und mehr positive Stanzbefunde.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 und 2 betrug 47 Monate bzw. 51 Monate. Bei intermediärem Risiko hatten die Männer gegenüber Patienten mit niedrigem Risiko eine höhere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (im Mittel 0,32 vs. 0,14 ng/ml/Jahr). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens – definiert als kein Upgrading, keine PSA-Verdoppelungszeit ≤ 2 Jahre und keine aktive Therapie – bestand zwischen beiden Risikogruppen kein Unterschied. Nach vier Jahren waren 54 % der Männer mit niedrigem Risiko und 61 % der Männer mit intermediärem Risiko progressionsfrei (**Abb. 2**).

Patienten mit Intermediärrisiko-Prostatakrebs, d.h. mit einem Gleason Score 3 + 4 oder einem PSA-Spiegel über 10 ng/ml bilden mit 29 % auch einen beträchtlichen Bestandteil der Studienkohorte an der Universität Toronto. Die Patienten sind über 70 Jahre alt und mit signifikanter Komorbidität belastet. Dennoch wird eine niedrige 10-jährige krebspezifische Mortalität berichtet [9].

Allein der PSA-Anstieg auf über 10 ng/ml unter Active Surveillance ...

... scheint den Übergang zur Therapie eines Prostatakrebs-Patienten nicht zu rechtfertigen, wenn keine weiteren Anzeichen einer Tumordiversion vorliegen [10]. Von

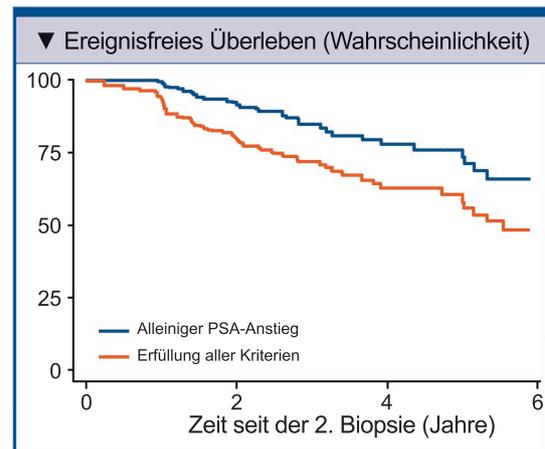


Abb. 3: Bei 238 Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (Gleason $\leq 3+3$, PSA ≤ 10 ng/ml, cT-Stadium $\leq 2a$, max. 3 positive Stanzungen, ≤ 50 % jeder Stanze positiv) betrug die 5-jährige progressionsfreie Überlebensrate 60 % bei Erfüllung aller Kriterien und 76 % ohne Berücksichtigung eines alleinigen PSA-Anstiegs (Adamy A, et al. 2011).

Bei sorgfältiger Patientenauswahl ist die Sorge unbegründet, dass durch Active Surveillance die Gelegenheit zur Heilung verpasst wird

238 Patienten mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (Gleason $\leq 3+3$, PSA ≤ 10 ng/ml, cT-Stadium $\leq 2a$, max. 3 positive Stanzungen, ≤ 50 % jeder Stanze positiv) verfehlten 61 beim Follow-up die Eingangskriterien. Bei 34 dieser Patienten wurde die Einhaltung der Eingangskriterien nur durch den Anstieg des PSA-Spiegels auf über 10 ng/ml verletzt, und in nur fünf dieser Fälle kam es in einer folgenden Biopsie zur Höherstufung des Tumors.

Insgesamt 27 Männer (11 %) wurden zumindest über einen Zeitraum von fünf Jahren ohne Anzeichen einer Progression überwacht. Die progressionsfreie Überlebensrate über fünf Jahre betrug unter Zugrundelegung der vollständigen Eignungskriterien 60 % und 76 % ohne Berücksichtigung eines alleinigen PSA-Anstiegs (**Abb. 3**).

Die Autoren plädieren dafür, PSA-Spiegel alleine nicht zur Definition von Progression zu verwenden. Vielmehr sind PSA-Veränderungen ein verstärkter Impetus zur erneuten Biopsie. Allerdings sollten auch gleich bleibende oder sogar abfallende PSA-Spiegel kein Grund für Sorglosigkeit sein, so dass für Patienten unter Active Surveillance routinemäßige Biopsien in angemessenen Abständen geboten sind.

Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance zeigen sich weit überwiegend mit ihrer Entscheidung zufrieden

Durch verzögerte Prostatektomie unter Active Surveillance ...

... werden keine Heilungschancen vergeben [11]. Die aktuelle Studie bestätigt frühere, auf kürzerer Nachbeobachtungszeit basierende Befunde insofern, als eine radikale Prostatektomie nach unterschiedlich langer Active Surveillance (7 bis 76 Monate) gegenüber der unmittelbar nach Diagnosestellung vorgenommenen Operation kein nachteiliges pathologisches Ergebnis zur Folge hatte.

Eine längere Zeitdauer unter Active Surveillance bis zur radikalen Prostatektomie wirkt sich nicht nachteilig auf das pathologische Ergebnis aus: Der Anteil an Patienten mit Gleason-Höherstufung ≥ 7 , mit Stadienerhöhung auf pT3 oder mit positiven Schnitträndern unterschied sich bei Zeitdauern unter Active Surveillance von sechs bis 18 Monaten oder darüber nicht. Bei 167 Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs betrug das biochemisch krankheitsfreie Überleben nach unmittelbarer radikaler Prostatektomie 98 %. In 15 Fällen von Active Surveillance und mindestens vier Jahren Überwachung vor der Operation waren es entsprechend 100 %.

Akzeptanz der Active Surveillance bei Männern mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs nimmt zu

In einem Studienkollektiv mit 202 Patienten, deren Diagnose Niedrigrisiko-Prostatakrebs anhand einer Erstbiopsie gestellt worden war, entschieden sich 86 Patienten (43 %) für die unverzügliche Behandlung. Die restlichen 116 (57 %) Männer unterzogen sich einer wiederholten Biopsie, um bei Active Surveillance berücksichtigt zu werden. Danach wurde 27 Patienten aufgrund von Parametern, die auf ein höheres Risiko hindeuten, zur unmittelbaren Therapie geraten. Während einer 33 Monate dauernden Überwachung wurden letztend-

lich 16 der verbliebenen 89 Teilnehmer einer Therapie zugeführt und acht wurde aufgrund ungünstiger klinischer Merkmale bei einer folgenden Untersuchung eine Therapie nahe gelegt. Die Analyse ergab, dass 89 % der Patienten unter Active Surveillance drei Jahre nicht mit der Notwendigkeit interventioneller Maßnahmen konfrontiert wurden, und dass 93 % der Patienten von der Empfehlung zur Therapie unbehelligt blieben. Es wurde konstatiert, dass ein Upstaging zu eher aggressivem Krebs über die relativ kurze Nachbeobachtungszeit bei sorgfältig selektionierten Patienten nur verhältnismäßig selten vorgenommen werden muss [12].

Bei der Entscheidung für Active Surveillance oder die unmittelbare Behandlung spielen Patienten überwiegend eine passive Rolle. In einer Umfrage gaben nur 27 % der Patienten an, die Entscheidung aktiv beeinflusst zu haben, 41 % hatten gemeinsam mit dem Urologen entschieden und 32 % räumten eine passive Rolle ein. Es zeigte sich auch, dass Männer, die sich für Active Surveillance entschieden hatten, im Nachhinein mit ihrer Entscheidung zufrieden waren. Nur wenige Männer äußerten sich besorgt darüber, dass die Krankheit unkontrolliert fortschreiten könnte [13].

Fazit

Für Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakrebs hat sich die Strategie der Active Surveillance in prospektiven Studien an verschiedenen akademischen Instituten als durchführbar und sicher erwiesen. Die Untersucher kommen übereinstimmend zu diesem Ergebnis, obwohl die Eignungskriterien für die einzelnen Studienkohorten unterschiedlich waren und abweichende Definitionen für Progression galten. Als wesentliche Voraussetzung für eine gesteigerte Akzeptanz der Active Surveillance bei Urologen und Patienten sollte in den nächsten Jahren ein Konsens über die Definition der Eigen-

nung und die Festlegung auf das Erkennen von Progression hergestellt werden. Die Befürchtung, das Zeitfenster für die Heilung von Prostatakrebs könnte unter Active Surveillance ungenutzt verstreichen, scheint unbegründet. Zudem sind durch die verzögerte radikale Prostatektomie keine nachteiligen pathologischen Ergebnisse zu gewärtigen. *jfs* ◀

Literatur:

- [1] **Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. 2011.** Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 29:235-241.
- [2] **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. 2009.** Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study *N Engl J Med* 360:1320-1328.
- [3] **Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. 2011.** Active Surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 29:3669-3676.
- [4] **Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. 2011.** Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708-1717.
- [5] **Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. 2011.** Active surveillance program for prostate cancer: an update of the John Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185-2190.
- [6] **Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. 2010.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:162-200.
- [7] **Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. 2010.** Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 58:831-835.
- [9] **Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. 2010.** Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-131.
- [8] **Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. 2011.** Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:228-234.
- [10] **Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. 2011.** Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 185:477-482.
- [11] **Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, et al. 2010.** Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int* 107:1232-1237.
- [12] **Miocinovic R, Jones JS, Pujara AC, et al. 2011.** Acceptance and durability of surveillance as a management choice in men with screen-detected, low-risk prostate cancer: improved outcomes with stringent enrollment criteria. *Urology* 77:980-985.
- [13] **Davison BJ, Goldenberg SL. 2011.** Patient acceptance of active surveillance as a treatment option for low-risk prostate cancer. *BJU Int* DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10200.x