

JOURNAL CLUB



Dr. med. Karl-Ernst Ambs
Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais
Parkstr. 6 65812 Bad Soden
www.dr-ambs.com



Aktive Überwachung des Prostata-Carzinoms

Bisherige Therapie des Niedrig-Risiko-Prostata-Carzinoms

- Operation
- Bestrahlung

Risiko: Übertherapie

- Von 100 Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Ca werden nur symptomatisch.

Aktive Überwachung

- Neue Versorgungsstrategie zur Minimierung des Übertherapierisikos
- Alternative zur OP + Bestrahlung

Problem: Zweifel an der Evidenz

Frage: Wie sehen die Ergebnisse der aktuellen Studien aus?

Was heißt aktive Überwachung? (AS)

- Indikation: Niedrig-Risiko-Ca
- Voraussetzung: Festlegung der Tumorausdehnung [1]
 - In den USA gilt die active surveillance (AS) für alle Tumore mit niedrigem Risiko.
 - In England ist sie die Alternative für Tumore mit mittlerem Risiko, falls OP oder Bestrahlung nicht gewünscht sind.
 - In Deutschland gilt die OP als beste Versorgung.

2010: 22778 rad. Prostatektomien [2]

Niedrig-Risiko-Ca 's.: 2957

davon operiert: 56,5% [3]

Tumorbiologie

- Prostatacarzinome sind im Allgemeinen langsam wachsend,
- meist symptomlos, vor allem Gleason-6-Score-Tumore

Cave:

- In der aktuellen Literatur wird überlegt, ob der Gleason-6-Tumor überhaupt als Krebs bezeichnet werden muss.[5]
- Daraus folgt: „is prostatectomie for G-6-Score a treatment failure?“[6]
- Es wird vorgeschlagen, die Nomenklatur zu ändern in: „Indolent lesion of epithelial origin (IDLE)“.[7]

Metastasierungspotenzial und Kategorisierung

Auf das fehlende Metastasierungspotenzial weisen die Histologieergebnisse pelviner Lymphknoten von 14123 radikal prostatektomierten Patienten mit Gleason-6-Score Tumoren hin.

- In nur 22 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.[8]
 - Nach weiterer Aufarbeitung mussten diese 22 upgegradet werden auf Gleason 7.
- ⇒ Gleason-6-Tumore metastasieren nicht !

Kategoriesierung

- D.h. Gleason-6-Tumore wachsen lokal ohne die Prognose der Lebenserwartung zu beeinträchtigen.
- Da kleine (T-Kategorie) schlecht differenzierte Tumoren (Gleason > 6) sehr früh occult metastasieren, verliert die T-Kategorisierung an Bedeutung.
- Es ist also wahrscheinlich, dass der Gleason-Grad schon früh festgelegt ist .

Eine schwedische Studie belegt diese Überlegungen

- 223 Patienten
- Lokal begrenztes P-Ca
- Beobachtungszeit 32 Jahre

Ergebnisse nach 32 Jahren:

- 17% verstarben am Tumor.
- 18% hatten nach 9 Jahren Metastasen.
- 40% hatten nach 9 Jahren einen lokalen Progress.[10]

Tab. 1: Wachstumsmuster, Gleason-Score und Einstufung des Malignitätsgrades

Wachstumsmuster	Gleason-Score	Malignitätsgrad	biochemisches Progressionsrisiko (in %)
3 + 3	6	1	1
3 + 4	7a	2	2,6
4 + 3	7b	3	8,5
4 + 4	8	4	16,8
4 + 5; 5 + 4; 5 + 5	9–10	5	29,3

Überdiagnose und Übertherapie

- Ergebnisse der Screeningstudien:
 - Viele Tumore wurden früh entdeckt, waren jedoch nicht symptomatisch geworden.
 - D.h. solche Tumore hätten unbehandelt weder zu Symptomen noch zum Tode geführt.
 - Ihr Anteil unter den gescreenten Patienten beträgt 54% !
- [11]

Nachteile durch Überbehandlung:

- Impotenz 29–100%
- Inkontinenz 4–50%

Defensive Behandlungsstrategien des P-Ca

Die AS hilft, die Folgen einer kurativ intendierten Übertherapie abzuwenden.

Es gibt zwei defensiv beobachtende Strategien:

1. **AS: kontrolliert mit partiell kurativer Zielsetzung**

Indikation: Für Patienten, die grundsätzlich für eine kurative Intervention infrage kommen, v.a. jüngere Männer.

2. **Watchful Waiting (WW):**

Therapiert palliativ erst den progredienten Verlauf oder Symptome.

Indikation: Für Männer mit begrenzter Lebenserwartung (Alter, Morbidität).

Tab. 2: Unterschiede zwischen zwei defensiven Strategien beim Niedrig-Risiko-Karzinom der Prostata

	Active Surveillance (Aktive Überwachung, AS)	Watchful Waiting (Langfristige Beobachtung, WW)
Wer?	körperlich fitte Männer, die auch für eine definitive Behandlung infrage kommen	Männer mit eingeschränkter Lebenserwartung (Alter, Gesundheitszustand), definitive Behandlung vermeiden
Warum?	Eingriff noch nicht nötig, Lebensqualität erhalten	unnötige Belastung vermeiden
Was wird gemacht?	regelmäßige Überwachung des Tumors, bei Hinweis auf Fortschreiten des Tumors wird eine aktive Behandlung eingeleitet	regelmäßige Überprüfung des Gesundheitszustands, gezielte Behandlung zur Linderung von Beschwerden
Welcher Tumor?	T1–T2a, GS 6, 7a, PSA ≤ 10 ng/ml	Alle Kategorien, Gleason ≤ 7
Welche Kontrollen?	DRU und PSA-Screening dreimonatlich und Folgebiopsie nach sechs Monaten, danach alle 3–4 Jahre	Anamnese, körperliche Untersuchung, evtl. PSA-Screening
Wann behandeln?	Upgrading in der Biopsie, auffälliger PSA-Verlauf (kurze PSADT), Patientenwunsch	symptomatischer Progress, Patientenwunsch

DRU = digitale rektale Untersuchung, PSADT = PSA-Verdoppelungszeit, PSA = Prostataspezifisches Antigen

Kriterien für AS nach S3-Leitlinien

- Nur T1 – T2a
- Gleason-6
- PSA \leq 10 μ g/ml
- Tumor in \leq 2 Stenzen bei 10–12 Entnahmen
- \leq 50% Tumorbefall pro Stanze
- Bei einer PSA-Verdoppellungszeit von $<$ 3 Jahren muss das Vorgehen überprüft werden.
- Frühzeitige Rebiopsie (Tumorgröße/Nadel daneben)

Therapie bei AS-Kandidaten

- Bestrahlung
- Operation

Wenn in der Rebiopsie mehrheitlich Gleason-4-Anteile vorliegen, kann AS beendet werden.

Jedoch nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Aktuelle Studie von L. Klotz [12]

267 Patienten unter AS (27%) wurden weiter therapiert.

Grund:

- Kurze PSA-Verdoppelungszeit (43,5%)
- Gleason-Progression (9,5%)
- Patientenwunsch (1,6%)
- Erhöhung der T-Kategorie (0,8%)

Cave: Die psychische Belastung der Patienten führt sehr häufig zum Verlassen der AS

Evidenz und Studienlage

- Datenlage ist ausreichend
- Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass
 - schon in der frühen Pathogenese die Differenzierung erfolgt.
 - keine Entdifferenzierung im Laufe der Zeit stattfindet.
 - das Upgrading nicht Folge der Tumorentwicklung sondern Folge eines Biopsieirrtums ist.
- Die Statistik gut differenzierter Tumore zeigt sich in der langen Latenz nach Diagnose.[13]
- Die Ergebnisse verschiedener Studien die AS betreffend liegen für 2012 und 2014 vor.[14,15]

Vergleichsstudien

Ergebnisse aus randomisierten Studien, die Bestrahlung, Operation und AS vergleichen, sind rar:

- PROTECT, England: Studienende verschoben auf 12/15
- PIVOT, USA: Nur wenige Patienten
- START-Studie aus Kanada: Abbruch nach 4 Jahren

Ergebnisse:

- Operation nutzt nur wenigen Patienten im Vergleich zum WW, Unterschied statistisch marginal.

Problematik: *Brauchen wir neue bessere Marker ?*

Analyse

- Die vorliegenden Studien belegen hohe Langzeitüberlebensraten unter AS.
- Neue Verfahren einer Fokalen Behandlung erübrigen sich.
- Stattdessen breiter Einsatz der AS.
- Neue Verfahren der Bildgebung zur Verlaufskontrolle und zur Prüfung der Evidenz sowie zur Reduktion der Kontrollbiopsien sind anzustreben.

Schlussfolgerung

Aus den derzeit verfügbaren Daten kann geschlossen werden, dass Niedrig-Risiko-Tumoren bei AS Ergebnisse erbringen, die mit denen der definierten Interventionen vergleichbar sind.

Für die Lebensqualität des Patienten ergeben sich jedoch himmelweite Unterschiede.

Literatur

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 3.0 – 2. Aktualisierung – September 2014; AWMF-Register-Nummer 043/022OL.
2. Heissel A, Greiling M. Optimierung der roboterassistierten radikalen Prostatektomie mit Hilfe der Prozesskostenrechnung. *Professional Process*. 2012;50(1)40–2.
3. Stiftung Männergesundheit. HAROW-Endbericht. Dezember 2014.
4. Klotz L. Cancer overdiagnosis and overtreat. *Curr opin urol*. 2012;22(3):203–9.
5. Carter HB et al. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4294–6.
6. Van der Kwast T, Robool MJ. Prostate cancer: Is prostatectomy for Gleason score 6 a treatment failure? *J Nat Rev Urol*. 2015;12(1):10–1.
7. Esserman LJ et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):e234–e242.
8. Ross HM et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*. 2012;36(9):1346–52.
9. Penney KL et al. Gleason grade progression is uncommon. *Cancer Res*. 2013;73(16):5163–8.
10. Popiolek M et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3):428–35.
11. Schröder FH. Screening for prostate cancer (PC) – an update on recent findings of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Urol Oncol*. 2008;26(5):533–41.
12. Klotz L et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272–7.
13. Van den Bergh RCN et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2013;64(2):204–15.
14. Dall'Era MA et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(6):976–83.
15. Thomsen FB et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109(8):830–5.
16. Lane JA et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the protect randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1109–18.
17. Bill-Axelson A et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(18):932–42.
18. Wilt TJ et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203–13.



Prof. Dr. med. Lothar Weißbach

Stiftung Männergesundheit

Claire-Waldoff-Straße 3

10117 Berlin

E-Mail: weissbach@stiftung-maennergesundheit.de

Quelle:

URO-NEWS März 2015 | Jg.19 | Nr.3 | S. 44-47

Ausarbeitung und Layout:

Dr. Bettina Ambs