

ÜBERSICHTSARBEIT

Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom?

Lothar Weißbach, Jens Altwein

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Bei jedem sechsten Mann über 50 wird heute ein Prostatakarzinom (PCa) diagnostiziert, aber in derselben Altersgruppe stirbt nur jeder 33. daran. Vor diesem Hintergrund erfahren defensive Behandlungsstrategien wie die aktive Überwachung („active surveillance“) mehr Beachtung.

Methode: Zum Stellenwert der aktiven Überwachung wurde in Medline im Zeitraum 01/2002 bis 04/2008 mit den Stichwörtern prostate cancer OR prostatic neoplasms AND active surveillance OR expectant management recherchiert. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche in den Referenzlisten relevanter Publikationen zur Behandlung des PCa und zur aktiven Überwachung.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 88 relevante Arbeiten zur aktiven Überwachung identifiziert. Die Studien weisen bei unterschiedlicher methodischer Qualität konsistent hohe tumorspezifische Überlebensraten (99 bis 100 %) für die aktive Überwachung auf. Alle 7 recherchierten Leitlinien zur Behandlung des PCa seit 2006 erwähnen in ihren Empfehlungen die aktive Überwachung als Therapieoption für PCa mit geringem Progressionsrisiko. Das National Institute of Clinical Excellence, Großbritannien, empfiehlt in diesem Fall sogar ausschließlich die aktive Überwachung als Behandlungsstrategie.

Schlussfolgerung: Die Leitlinienempfehlungen zeigen, dass die frühe Entdeckung der Tumoren und die Datenlage zur aktiven Überwachung ein Umdenken in der Behandlung des PCa initiiert haben. Es wäre zu wünschen, dass dies sich auch im ärztlichen Handeln widerspiegelte. Dann würde die Therapie des PCa immer den individuellen Bedürfnissen angepasst und risikoträchtige Behandlungen nur dort eingesetzt, wo sie zwingend sind.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(22): 371–6
DOI: 10.3238/arztebl.2009.0371

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, Prostatektomie, Überwachung, Therapiekonzept, PSA-Test

Seit über 25 Jahren gilt die radikale Prostatektomie (RP) als Standard zur Behandlung des Prostatakarzinoms (PCa) und kommt laut DRG-Statistik (DRG, „diagnosis related groups“) von 2006 bei 68 % der Patienten unter 70 Jahren zum Einsatz (4). Der Grund liegt in der Annahme, dass die Heilung nur durch die Organentfernung erreicht werden kann und dass der Betroffene nach diesem Eingriff tatsächlich gesund ist. Beide Annahmen werden durch Erkenntnisse der letzten Jahre relativiert: Circa 30 % der Patienten sind durch die Operation nicht geheilt und erleiden einen PSA-Progress; ein anderer Teil hatte einen nicht behandlungsbedürftigen Tumor und wäre auch ohne eine Operation nicht am PCa gestorben. Die Gründe für die breite Indikation liegen vor allem in den mangelnden Kenntnissen der Tumorbilogie. Ist nämlich ein PCa diagnostiziert, entscheiden sich Arzt und Patient unter Zeitdruck und Angst häufig für die RP, um der Sorge zu entgehen, die Krankheit könne sich rasch ausbreiten und das Leben des Betroffenen bedrohen.

Inzwischen stellt sich jedoch die Situation für den Erkrankten anders dar: Bei jedem sechsten Mann über 50 wird heute ein PCa diagnostiziert, aber in derselben Altersgruppe stirbt nur jeder 33. daran (1). Die auf PSA gestützte Früherkennung ermöglicht es heute, das PCa in einem Anfangsstadium zu erkennen. Im Gegensatz zu früher haben heute über 90 % der Patienten mit neu diagnostiziertem PCa einen nicht metastasierten Tumor (1). Durch die PSA-Messung werden immer mehr Karzinome erkannt, die ohne Früherkennungsmaßnahmen lebenslang unerkannt geblieben wären: Zwischen 1979 und 2002 vollzog sich bei den unter 65-Jährigen ein Inzidenzsprung um das 4,28-fache (1).

Vier von fünf Betroffenen haben aufgrund ihres Alters, ihrer Komorbidität oder der günstigen Biologie ihres Tumors keine klinisch relevante Progression zu erwarten (1). Diese als „low risk“ eingestuften Tumoren haben eine hervorragende Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate für Grad-I-Tumoren liegt – unabhängig davon, ob sie behandelt werden oder nicht – bei > 90 % (2).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, welche Therapie für welches PCa heute angemessen erscheint und ob eine kurative Maßnahme, die mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann, in jedem Falle gerechtfertigt ist.

Die diagnostisch bedingte Stadienverschiebung und die günstige Prognose gut differenzierter Tumoren mit geringem Progressionsrisiko lassen defensive Strategi-

Privatärztliche Urologische Gemeinschaftspraxis in der EuromedClinic Fürth; Prof. Dr. med. Weißbach

Chirurgische Klinik München Bogenhausen GmbH; Prof. Dr. med. Altwein

TABELLE 1

Studien zur aktiven Überwachung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom T1–T2 (16)

| Name | n | Alter | Tumor-kategorie | Follow-up (Monate) | Progression (%) | Tumorspezifisches Überleben (%) | Aufgabe der aktiven Überwachung |
|--------------------|-----|-------|---|--------------------|-----------------|---------------------------------|---|
| Mohler et al. (11) | 27 | 69 | T1c (100 %) | 23 (6–62) | 33 | 100 | 4 Patienten wegen Progression |
| Choo et al. (12) | 206 | 70 | T1b (6 %), T1c (57 %), T2a (24 %), T2b (13 %) | 29 (2–66) | 17 | 100 | 69 Patienten, davon 15 wegen klin. Progression, 16 PSA, 5 histologisch, 23 Patientenwunsch, 6 % Verletzung des Protokolls |
| Chen et al. (13) | 52 | 71 | T1a (100 %) | 87 (6–180) | 8 | 100 | 4 Patienten wegen Progression (ein Patient mit Knochenmetastasen) |
| Khan et al. (14) | 78 | 65 | T1c (100 %) | 23 | 29 | 100 | |
| Patel et al. (15) | 88 | 65 | T1a/b (20 %), T1c (58 %), T2a–c (22 %) | 44 (7–172) | 25 | 100 | 31 Patienten, davon 17 wegen Progression, 7 wegen Angst, 7 wegen Angst und anderer Gründe |

Insgesamt wurden bei der Recherche in Medline 88 Publikationen von heterogener methodischer Qualität identifiziert. Die in dieser Tabelle aufgeführten fünf Studien sind die methodisch hochwertigsten und bilden die Evidenzgrundlage für die Empfehlungen der NICE-Leitlinie zur aktiven Überwachung (16).

en ins allgemeine Bewusstsein rücken. Noch vor gut zehn Jahren wurden Studien zu „expectant management“ skeptisch kommentiert (3). Inzwischen sind abwartende Strategien Gegenstand aktueller Studien. Die aktive Überwachung („active surveillance“, AS) und das langfristige Beobachten („watchful waiting“, WW) werden als Alternative zu den klassischen kurativen Ansätzen wie RP und Radiotherapie angesehen.

Die untersuchten Studien und Arbeiten zum Stellenwert von aktiver Überwachung wurden im Zeitraum 01/2002 bis 04/2008 mit folgender Strategie in der Datenbank Medline recherchiert: prostate and cancer OR prostatic and neoplasms AND active surveillance OR expectant management. Zusätzlich erfolgte eine Hand-suche in den Referenzlisten relevanter Publikationen.

Therapieverfahren

Nach den aktuellen Zahlen wird in Deutschland die RP bei bis zu 70 % der Patienten durchgeführt (4, 5). Sie bringt für viele Betroffene Komplikationen und Spätfolgen mit sich, die von der Operationstechnik abhängen:

- Harninkontinenz bei 3 bis 74 %
- Anastomosenstenose bei 1 bis 10 %
- Erektionsstörungen bei mindestens 30 %
- Neurapraxie der unteren Extremitäten bei bis zu 25 %
- Stuhlinkontinenz bei 18 %
- Rektumläsionen bei 11 % der Patienten (6).

Die interne oder externe Bestrahlung, die 15 bis 30 % der Betroffenen erhalten (4, 5), kann beim „low risk“-PCa langfristige Heilungsraten von bis zu 80 % erzielen und ist damit der RP vergleichbar. Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

- Potenzverlust bei bis zu 50 %
- rektale Blutung Grad II oder mehr bei 2 bis 15 %
- schwere Spätfolgen an Blase und Enddarm werden bei Gesamtdosen bis 75 Gy in weniger als 3 % diagnostiziert (7).

Dem gegenüber stehen die Strategien konservativen Vorgehens, die genau definiert wurden (8). Die aktive Überwachung ist eine Option für Patienten, die grundsätzlich für eine kurative Therapie geeignet sind, ohne dass ein Eingriff zum Zeitpunkt der Diagnose erforderlich ist. Das Konzept verfolgt zwei Ziele: Eine kurative Maßnahme nur dann durchzuführen, wenn das PCa progredient ist sowie Therapiekomplikationen zu vermeiden bei nicht fortschreitendem PCa. Ein geringes Progressionsrisiko kann anhand verschiedener Modelle vorhergesagt werden. Das Risiko der aktiven Überwachung besteht darin, dass die Therapie bei einer Tumordiversion nicht rechtzeitig eingeleitet wird.

WW bedeutet langfristiges Beobachten von Patienten, die erst bei Auftreten von Symptomen palliativ behandelt werden. Nachdem heute die meisten Tumoren in der Kategorie T1c diagnostiziert werden und die mediane Zeit von der Diagnose dieser nicht tastbaren Karzinome bis zum Tod in Abhängigkeit von Alter und Aggressivität des Tumors etwa 10 bis 14 Jahre beträgt, wird ein älterer, multimorbider Patient von einer aktiven Therapie vermutlich keine erhöhte Lebensqualität erwarten können (6). Das lassen auch Studien vor und kontrollierte Studien aus der PSA-Ära erwarten (9).

Bei über 70-jährigen Patienten mit lokal begrenztem PCa kann eine Androgendeprivation erwogen werden. Nicht prostatakarzinombedingte Ursachen führen in diesem Alter durch assoziierte Erkrankungen zum Tode. Hormone sollten nur bei einer PSA-Verdopplungszeit < 12 Monate sofort eingesetzt werden (10).

Studienlage zur aktiven Überwachung

Die Recherche in Medline konnte 88 Arbeiten zum Stellenwert der aktiven Überwachung identifizieren. Ausgeschlossen wurden dabei Arbeiten, die einen ausschließlich palliativen Therapieansatz (watchful waiting) untersuchten, sowie Kasuistiken.

TABELLE 2

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms

| Organisation / Land / Datum | Aktive Überwachung als Therapieoption? |
|---|---|
| NICE/Großbritannien / 02/2008 | als alleinige Therapieempfehlung für low-risk PCa |
| Niederländische Vereniging voor Urologie Niederlande / 07/2007 | als gleichberechtigte Therapieoption für lokal begrenztes PCa |
| American Urological Association USA / 2007 | als zugelassene Therapieoption für lokal begrenztes PCa |
| Duodecim, Finnish Medical Society Finnland / 2007 | als gleichberechtigte Therapieoption für low risk PCa (T1–2, Gleason = 6, PSA = 10) |
| European Urological Association 2007 | als zugelassene Therapieoption für low-risk PCa |
| Association française de l'Urologie Frankreich / 2006 | als zugelassene Therapieoption für low-risk PCa |
| Sociedade Brasileira de Urologia Brasilien / 06/2006 | als gleichberechtigte Therapieoption für low-risk PCa |

Bei den Publikationen handelt es sich um methodisch heterogene Phase-2-Studien, die das Konzept der ausbleibenden Erstbehandlung untersuchen. Die meisten Studien sind retrospektiv, haben kleine Fallzahlen, unterschiedliche Selektionskriterien und kurze Beobachtungszeiten. Allen gemeinsam sind hohe tumorspezifische Überlebensraten. Bis auf eine Arbeit von Klotz (17) ergaben alle Studien eine Überlebensrate von 100 %. Fünf der analysierten Studien weisen eine hohe methodische Qualität auf und untersuchen vergleichbare Parameter (11–15):

- Untersucht wurden ausschließlich lokal begrenzte Tumoren der Kategorie T1, 2 mit geringem Aggressionspotenzial und PSA-Werten unter 15 ng/mL, die für eine kurative Therapie geeignet waren.
- Alle Patienten erfüllten damit die Kriterien, die in den aktuellen Leitlinien für die Therapieoption aktive Überwachung gefordert werden.
- Die Studien hatten klar definierte, objektive und vergleichbare Parameter für die Tumorprogression.
- Alle Patienten konnten die Überwachung jederzeit abbrechen, um eine Intervention zu wählen.
- Damit liefern diese fünf Studien die beste Evidenz zum Stellenwert der aktiven Überwachung (16) (Tabelle 1).

Insgesamt wurden in den fünf genannten Studien 451 Patienten anhand dieser Kriterien ausgewählt. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 40 Monaten hatten 8 bis 33 % der Fälle eine Progression, die bei der Hälfte innerhalb von 33 Monaten auftrat (16). Das tumorspezifische Überleben betrug in den genannten Studien 100 %. Bei einem Patienten wurden Knochenmetastasen beobachtet (13). In einer früheren Studie berichtete Klotz über 2 von 229 Patienten, die unter einer defensiven Behandlung fünf Jahre nach der Diagnose am Tumor verstarben (17). Diese Patienten

wären aufgrund der ungünstigen Ausgangsprognose in den fünf genannten Studien von der aktiven Überwachung ausgeschlossen worden. Die Ergebnisse sind so überzeugend, dass sie in Phase-3-Studien mündeten, um die abwartenden Strategien mit den kurativen zu vergleichen: PRIAS (e1), START (e2), ProtecT (e3), PIVOT (e4) und HAROW (e5). Ob die bislang gestarteten randomisierten, kontrollierten Studien nach 15 Jahren in der Lage sein werden, die Überlegenheit einer der Strategien eindeutig zu belegen, ist wegen des geringen Unterschieds im tumorspezifischen Überleben nicht vorhersagbar.

Leitlinien

Bei der Recherche konnten 58 Leitlinien zum PCa identifiziert werden. Ausgeschlossen wurden diejenigen, die einzelne Aspekte der Therapie des PCa oder spezielle Stadien zum Gegenstand haben, sowie alle Leitlinien, die vor 2006 verabschiedet wurden. Somit wurden sieben Leitlinien ausgewertet (Tabelle 2). Alle aktuellen Leitlinien erwähnen die aktive Überwachung als gleichberechtigte Behandlungsoption für Tumoren mit geringem Progressionsrisiko. Die American Urological Association (18) nennt diese Option auch für Patienten mittleren und hohen Risikos, weil klärende Phase-3-Studien zum Beweis der Überlegenheit anderer Therapieverfahren fehlen.

Die im Februar 2008 vom britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) veröffentlichte Leitlinie geht noch einen Schritt weiter (19), indem sie nur die aktive Überwachung als Therapie für das lokal begrenzte PCa geringen Risikos empfiehlt, während sie die Behandlungen RP, Brachytherapie und externe Bestrahlung als Optionen nennt. Die Empfehlung, jedem „low risk“-Patienten zuerst die aktive Überwachung anzubieten, basiert auf einem Expertenkonsens. Demnach weisen die Zahlen der Krebsregister auf eine Tendenz zur Übertherapie.

TABELLE 3

Risikoeinschätzung des PCa nach klinischen und histologischen Kriterien, so genannter CAPRA-Score (Cancer of the Prostate Risk Assessment, e8)

| Variable | Bereich | Punkte |
|----------------------------|------------|--------|
| PSA ng/mL | 2,0–6,0 | 0 |
| | 6,1–10,0 | 1 |
| | 10,1–20,0 | 2 |
| | 20,1–30,0 | 3 |
| | > 30 | 4 |
| Gleason-Score | 1–3 / 1–3 | 0 |
| | 1–3 / 4–5 | 1 |
| | 4–5 / 1–5 | 3 |
| Kategorie des Primärtumors | cT1 / cT2 | 0 |
| | cT3a | 1 |
| positive Biopsien | < 34 % | 0 |
| | ≥ 34 % | 1 |
| Alter | < 50 Jahre | 0 |
| | ≥ 50 Jahre | 1 |

Der CAPRA-Score ordnet dem Alter, dem PSA-Wert, dem Gleason-Grad, der lokalen Tumorausdehnung cT und dem prozentualen Tumoranteil in der Biopsie Punkte zu. Bei 0–2 Punkten ist eine aktive Überwachung möglich, bei 3–4 eine lokale Therapie mit kurativer Zielsetzung und bei 5–6 wird diese kurative Maßnahme durch eine adjuvante Hormontherapie ergänzt. Einen systemischen Androgenentzug erfordern 7–10 Punkte.

Risikovorhersage und Überwachung

Alle aktuellen Leitlinien teilen für ihre Therapieempfehlungen diese Tumorerkrankung in drei Risikogruppen ein. Grundlage hierfür ist das Modell von D'Amico, das anhand von drei Kriterien eine Progressionsvorhersage erlaubt (20). Das geringe Risiko, bei dem die aktive Überwachung gemäß den Leitlinien vorrangig empfohlen wird, ist wie folgt definiert:

- PSA ≤ 10 ng/mL
- Tumorkategorie T1, 2a
- Gleason-Score ≤ 6, Der Gleason-Score bezeichnet die histologische Bewertung des Differenzierungsgrades der beiden häufigsten Tumorzellarten. Er lässt Rückschlüsse auf die Aggressivität des Tumors zu.

Die Entscheidung für die aktive Überwachung stützt sich auf die Möglichkeit, ein indolentes PCa vorhersagen zu können. Die Risikostratifizierung nach D'Amico ist dazu nur bedingt geeignet, weil sie ursprünglich zur biochemischen Progressionsvorhersage nach aktiver Therapie entwickelt wurde (e6). Die Modelle zur Identifikation eines nicht behandlungsbedürftigen Tumors gehen vor allem auf die Arbeiten von Epstein zurück und können ein geringes Progressionsrisiko genauer vorhersagen (e6, 21).

In Konkurrenz zu diesen und anderen Modellen zur Prädiktion wird der CAPRA-Score (CAnCER of the Prostate Risk Assessment) eingesetzt (e8). Er ordnet dem Alter, dem PSA-Wert, dem Gleason-Score, der lokalen Tumorausdehnung cT und dem prozentualen Tumoranteil in der

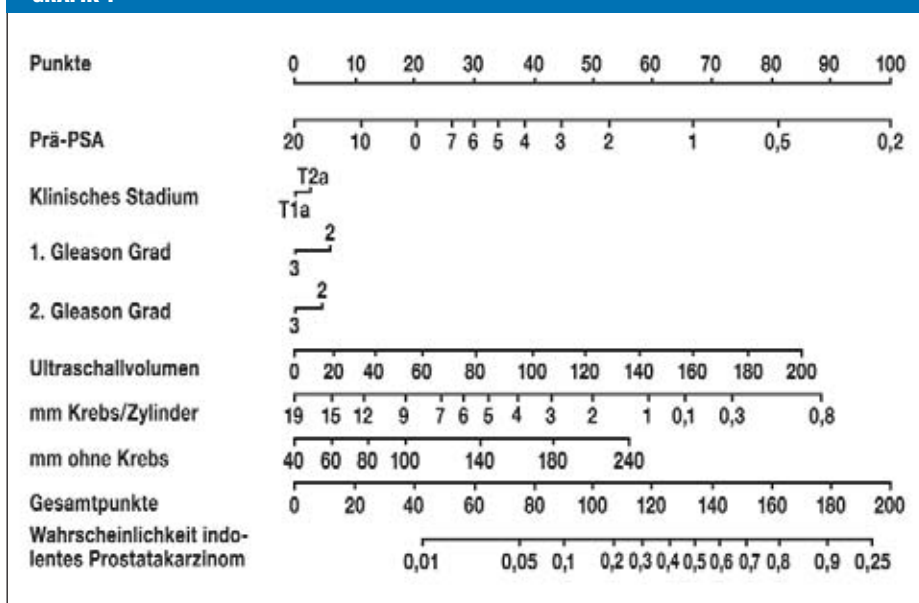
Biopsie Punkte zu (Tabelle 3). Bei 0 bis 2 Punkten ist aktive Überwachung möglich, bei 3 bis 4 eine lokale Therapie mit kurativer Zielsetzung und bei 5 bis 6 wird diese kurative Maßnahme durch eine adjuvante Hormontherapie ergänzt. Einen systemischen Androgenentzug erfordern 7 bis 10 Punkte. Am weitesten verbreitet ist das von Kattan entwickelte Nomogramm zur Vorhersage eines indolenten Karzinoms von < 0,5 mL (23) (Grafik). Die ROC-Kurven zur Bewertung dieser Analysemodelle erreichen Werte bis 0,79 und belegen damit eine ausreichend hohe Verlässlichkeit. Die wesentliche Funktion der Überwachung ist es, Patienten mit fehlender Tumoraktivität eine radikale Intervention zu ersparen, aber jene mit einer Progression rechtzeitig kurativ zu behandeln. Als Progresszeichen werden der rektale Tastbefund, der Anstieg von PSA beziehungsweise die Änderung seiner Kinetik (Velocity, Verdopplungszeit) und die Zunahme des Gleason-Score beziehungsweise der Tumorausdehnung in der Kontrollbiopsie empfohlen (16). Um die Verschlechterung der Tumorbiologie erkennen zu können, werden in der Literatur Kontrolluntersuchungen empfohlen, die nur im Detail voneinander abweichen: im ersten Jahr dreimonatliche klinische Untersuchungen mit PSA-Bestimmungen, die nach zwei Jahren auf sechsmonatliche Kontrollen ausgedehnt werden können (12). Sonographisch gesteuerte Biopsien wurden bei sich verschlechternden klinischen Parametern beziehungsweise nach sechs Monaten (15) oder jährlich (14) oder bei einer Kontrollbiopsie nach dem ersten Jahr dreijährig wiederholt. Trotz unterschiedlicher Monitoringstrategien berichtet keine Studie über einen Tumortod durch zu spät erkannten Progress; in einem von 451 Fällen wurden Knochenmetastasen beobachtet.

Fazit

Die bislang vorliegenden Daten zur aktiven Überwachung lassen trotz fehlender randomisierter, kontrollierter Studien den Schluss zu, dass sich für den Arzt die Pflicht ergibt, seinen Patienten auf diese Möglichkeit hinzuweisen. Dass ein Umdenken bei der Behandlung des lokal begrenzten PCa stattgefunden hat, lässt sich auch an den aktuellen Leitlinien zur Therapie des PCa ablesen. In der Praxis aber findet dieses Umdenken – wenigstens in Deutschland – kaum Niederschlag. Denn trotz der eingangs dargelegten Stadienverschiebung hin zu immer früher diagnostizierten Tumoren nimmt die Anzahl der radikalen Prostatektomien stetig zu, und zwar vor allem in der Patientengruppe, die gemäß den Empfehlungen aller neuen Leitlinien für eine aktive Überwachung geeignet ist. Laut DRG-Statistik 2006 wird deutschlandweit bei Männern unter 70 Jahren in fast 69 % der Fälle eine RP durchgeführt. (4) Dabei lässt sich beobachten, dass die Operationszahlen in den letzten Jahren stetig angestiegen sind (4). Das Krebsregister Brandenburg weist 2003 bis 2005 für Männer unter 70 Jahren mit der Tumorkategorie pT₁ bis pT₃ die folgenden Therapien nach:

- bei 70 % erfolgte eine radikale Prostatektomie
- bei 15 % ausschließlich eine Bestrahlung
- nur bei 15 % wurden defensive Strategien wie Hormontherapie, WW oder aktive Überwachung eingesetzt.

GRAFIK 1



Kattan-Nomogramm zur Vorhersage des indolenten Prostatakarzinoms. Für 7 Tumorkriterien werden die Punkte der oberen Linie vergeben und die Gesamtpunktzahl wird auf der vorletzten Linie eingetragen. Das Ultraschallvolumen wird in mL angegeben. Auf der untersten Linie kann dann die Wahrscheinlichkeit eines indolenten Prostatakarzinoms abgelesen werden (23).

Fast zwei Drittel der erfassten PCa sind den Stadien 1 oder 2 zuzurechnen und wären damit potenziell für eine aktive Überwachung geeignet (5).

Aus Deutschland gibt es keine genaueren Daten, aus denen hervorgeht, wie viele PCa-Tumorpatienten ein Karzinom mit geringem Risiko aufweisen und damit für eine aktive Überwachung infrage kämen. Die beste derzeit verfügbare Datenquelle zum PCa ist die longitudinale Datensammlung von CaPSURE (24). Danach waren von über 10 000 Patienten, die zwischen 1989 und 2003 erfasst wurden, 29,7 % der Gruppe der „low risk“-Tumoren zuzuordnen, für die NICE die aktive Überwachung als erste Therapieoption empfiehlt. Während 1989/90 31 % dieser Risikogruppe zuzuordnen waren, stieg deren Anteil auf 47 % in den Jahren 2001/2002. Im selben Zeitraum ging der Anteil von „high risk“-Tumoren von 41 auf 15 % zurück (24). Vor dem Hintergrund dieser Zahlen ist zu vermuten, dass auch in Deutschland unter den 69 % Prostatektomien bei Männern unter 70 Jahren viele Tumoren der „low risk“-Kategorie sind, die eine hervorragende Prognose haben.

Ziel bei der Behandlung des PCa sollte sein, jedem Betroffenen die Therapie zukommen zu lassen, die seinen persönlichen Bedürfnissen, seiner individuellen Krankengeschichte und der Biologie seines Tumors entspricht. Radikale, risikobehaftete Interventionen sollten erwogen werden, wenn sie zwingend sind und der Lebenszeitgewinn des Patienten die Risiken des Eingriffs rechtfertigt. Die aktive Überwachung ist im Spektrum der Optionen diejenige Strategie, die es ermöglicht, Risiken abzuschätzen und Therapieentscheidungen in Ruhe zu treffen: Eine retrospektive, kontrollierte Studie mit 188 Teilnehmern (Evidenzgrad 2b) weist nach, dass eine um 26 Monate verzögerte Radikaloperation die

Heilungschancen kleiner gut differenzierter Tumoren nicht verschlechtert, wenn sie der Kategorie T1c angehören, eine PSA-Dichte < 0,15 ng/mL/cm³ und einen Gleason Score < 7 zeigen und in nicht mehr als zwei positive Stanzeln mit weniger als 50 % Tumoranteilen in der Nadelbiopsie nachweisbar sind (25).

Durch die Kenntnis der Tumorbilogie und durch die angemessene Abwägung aller verfügbaren Behandlungsstrategien kann der niedergelassene Arzt gemeinsam mit seinem Patienten zum wichtigen Entscheidungsträger werden. Zu Recht titelt ein Editorial mit der Frage „Prostate Cancer: are we over-diagnosing – or under-thinking?“ Es schließt mit den Worten „Think more!“ (e7).

Klinische Kernaussagen

- Mehr als 90 % der heute diagnostizierten Patienten sind an einem nicht metastasierten Prostatakarzinom erkrankt.
- Durch die PSA-Messung werden immer mehr Karzinome diagnostiziert, die ohne Früherkennungsmaßnahmen aufgrund von Alter, Komorbidität und/oder günstiger Tumorbilogie lebenslang unerkannt geblieben wären.
- In Deutschland unterziehen sich bis zu 70 % der Patienten < 70 Jahre einer radikalen Prostatektomie, verbunden mit dem Risiko von Spätfolgen wie Harn- und/oder Stuhlinkontinenz und Erektionsstörungen.
- Studien legen nahe, dass die aktive Überwachung bei Tumoren mit geringem Progressionsrisiko eine Therapieoption darstellt. Dies spiegelt sich auch in der Leitlinie wider.
- Lokal begrenzte Tumoren der Kategorie T1, 2 und PSA-Werten < 15 ng/mL ergaben bei einem durchschnittlichen Follow-up von 40 Monaten eine Progression bei 8 bis 33 % und ein tumorspezifisches Überleben von 100 %.

Interessenkonflikt

Prof. Weißbach ist Mitglied in der Steuerungsgruppe zur Erstellung der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom sowie im urologischen Advisory Board der Firmen Novartis und AstraZeneca. Prof. Altwein erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 16. 4. 2008, revidierte Fassung angenommen: 22. 1. 2009

LITERATUR

1. National Cancer Institute. SEER-Studie: www.seer.cancer.gov/staffacts/html/prost.html?staffacts_page=prost.html&x=18&y=16
2. Lu-Yao G, Lao S: Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–10.
3. Catalona WJ: Expectant management and the natural history of localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1751–2.
4. DRG-Statistik 2006: InEK: Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG: www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/content/view/full/1629
5. Tumorzentrum Brandenburg: [www.tumorzentrum-brandenburg.de/pwp/\(S\(temi1ujch4e0rma1bo4wfy\)\)/uploads/Sachbericht_2007.pdf](http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/pwp/(S(temi1ujch4e0rma1bo4wfy))/uploads/Sachbericht_2007.pdf)
6. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA: Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2696–705.
7. Zelefsky MU, Chan H, Hunt M: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415–9.
8. Parker C: Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 101–6.
9. Allaf ME, Carter HB: The results of watchful waiting for prostate cancer. *AUA update Series* 2005; 24: 2–7.
10. Studer UE, Collette L, Whelan P et al.: Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 NO-2 MO prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941–9.
11. 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.
12. Choo R, Klotz L, Danjoux C et al.: 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.
13. Chen WM, Yang CR, Ou YC et al.: Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 236–40.
14. Khan MA, Carter HB, Epstein JI et al.: Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003; 170: 2274–78.
15. 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.
16. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J: Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review on programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176: 439–49.
17. Klotz L: Active Surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165–9.
18. American Urological Association: Guideline prostate cancer. www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm
19. National Institute for Health and Clinical Excellence: Prostate cancer. www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11924
20. 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.

21. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al.: 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.
22. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007; 178: S14–19
23. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM et al.: Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003; 170: 1792–7.
24. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS et al.: The contemporary management of prostate cancer in the United States: Lessons from the Cancer of the Prostate Urologic Strategic Research Endeavour (CaPSURE), a National Disease Registry. *J Urol* 2004; 171: 1393–401.
25. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB: Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 355–7.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Lothar Weißbach
 Privatärztliche Urologische Gemeinschaftspraxis
 in der EuromedClinic Fürth
 Europa-Allee 1
 90763 Fürth
 E-Mail: lothar.weissbach@euromed.de

SUMMARY

Active Surveillance or Active Treatment in Localized Prostate Cancer?

Background: At present, one in six men over age 50 carries the diagnosis of prostate cancer, but only one in 33 will die of the disease. In view of these facts, conservative strategies such as active surveillance (AS) are important in the management of prostate cancer.

Methods: To obtain information on active surveillance, the Medline database was searched from January 2002 to April 2008 for the terms "prostate cancer" OR "prostatic neoplasms," AND "active surveillance" OR "expectant management". In addition a manual search was performed in the reference lists of relevant publications on the treatment of prostate cancer and on active surveillance.

Results: 88 relevant publications about active surveillance were found. The studies varied in methodological quality but consistently showed low rates of tumor progression and high rates of tumor-specific survival with active surveillance (99 to 100%). All 7 guidelines on the treatment of prostate cancer that have been published since 2006 list active surveillance in their recommendations as a therapeutic option for prostate cancer if there is a low risk of progression. In fact, the National Institute of Clinical Excellence (U.K.) recommends the active surveillance exclusively as the treatment strategy for such cases.

Conclusions: The guideline recommendations reflect a changed attitude toward the treatment of prostate cancer in the light of the early detection of these tumors and the data now available regarding active surveillance. A corresponding change in actual medical practice would be desirable. The treatment of prostate cancer should always be adapted to the individual needs of the patient, and risky treatments should only be used when absolutely necessary.

Dtsch Arztebl Int 2009; 106(22): 371–6
 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0371

Key words: prostate cancer, prostatectomy, surveillance, treatment, PSA test



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit2209

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom?

Lothar Weißbach, Jens Altwein

eLITERATUR

- e1. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH: Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: The PRIAS Study. *Eur Urol* 2007; 52: 1560–3.
- e2. Klotz L, Nam RK: Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a 'number needed to treat' analysis. *Can J Urol* 2006; 13(Suppl): 48–55.
- e3. Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS: Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003; 79: 575–80.
- e4. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ: 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; 1: 81–7.
- e5. Stiftung Männergesundheit Berlin. Versorgungsstudie zum PCa. www.harow.de
- e6. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368–74.
- e7. Jones JS: Prostate cancer: are we over-diagnosing – or under-thinking? *Eur Urol* 2008; 53: 10–2.
- e8. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al.: The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1938–42.