

Literatur des Monats März 2013

Natürlicher Krankheitsverlauf des früh diagnostizierten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms: Ein abschließender Report nach drei Dekaden des Follow-ups

Autoren: Marcin Popiolek, Jennifer R. Rider, Ove Andrén, Sven-Olof Andersson, Lars Holmberg, Hans-Olov Adami und Jan-Erik Johansson; European Urology, Volume 63, issue 3, pages e33-e44, March 2013

Abstract

Hintergrund: Von den meisten klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen wird angenommen, dass sie einen indolenten Krankheitsverlauf nehmen. Innerhalb von 15 Jahren nach PCa-Diagnose können die meisten Todesfälle auf andere Ursachen als das Prostatakarzinom zurückgeführt werden. Dennoch fehlen Daten mit einem über 15 Jahre hinausgehenden Follow-up, um adäquate Therapieentscheidungen für Männer mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom treffen zu können.

Ziel: Erfassen des natürlichen Krankheitsverlaufs des unbehandelten, früh entdeckten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms.

Studiendesign und Teilnehmer: Populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie von 223 konsekutiven Männern mit unbehandelten, früh entdeckten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen aus einem regional gut definierten Einzugsgebiet in Zentralschweden. Alle Patienten wurden initial beobachtet. Eine antiandrogene Therapie wurde erst bei symptomatischem Tumorprogress eingeleitet.

Ergebnismessung und statistische Analyse: Basierend auf einem Follow-up nach über dreißig Jahren war das Hauptaugenmerk auf Progressionsfreies, PCa-spezifisches und Gesamtüberleben gerichtet, weiterhin auf die Progressionsrate und die Mortalität pro 1.000 Personen-Jahren.

Ergebnisse und Limitationen: Bei einem Follow-up nach 32 Jahren waren alle bis auf drei (1 Prozent) der initial 223 Männer verstorben. Wir beobachteten n= 90 (41,4 Prozent) lokale Progressionen und 41 (18,4 Prozent) Progressionen zu Fernmetastasen. N =38 oder 17 Prozent aller Männer verstarben am Prostatakarzinom. Das PCa-spezifische Überleben nahm zwischen 15 und 20 Jahren deutlich ab, um sich dann mit weiterem Follow-up zu stabilisieren. Alle neun Männer mit einen initialen Gleason Grad 8-10 verstarben innerhalb der ersten zehn Jahre des Follow-ups, fünf davon (55 Prozent) PCa-spezifisch.

Das Überleben der Männer mit gut-differenzierten, nicht-palpablen Tumoren ging langsam bis 20 Jahre nach Diagnose zurück, um zwischen 20 und 25 Jahren schneller abzunehmen (von 75,2 Prozent [95 Prozent Konfidenzintervall interval, 48.4-89.3] auf 25 Prozent [95 Prozent Konfidenzintervall, 22.0-72.5]). Unklar bleibt, wie relevant diese Daten für PCa sind, die aufgrund erhöhter PSA-Werte detektiert werden.

Schlussfolgerung: Obwohl lokalisierte PCa oft einen klinisch inapparenten Verlauf nehmen, können sich sowohl lokale Progression als auch (Fern)Metastasierung im längeren Follow-up auftreten, auch bei Patienten, bei denen ein Niedrigrisikotumor angenommen wird.

Kommentar: Die aktuell ausgewählte Literatur des Monats beschäftigt sich mit einem Artikel in der Zeitschrift European Urology, welcher aufschlussreiche Daten auf die natürliche Krankheitsgeschichte des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms wirft.

Nach wie vor besteht ein Mangel an Informationen über die wirklichen Langzeitfolgen des abwartenden Managements von Patienten mit früh entdecktem (Niedrigrisiko) Prostatakarzinom im Vergleich zu der aktiven Behandlung. Dies ist umso bedeutsamer, als das bekannt ist, dass ein nicht geringer Anteil von Patienten mit klinisch lokalisiertem, früh erkanntem Prostatakarzinom einen möglicherweise indolenten Krankheitsverlauf nimmt. Weiterhin ist bekannt, dass innerhalb von 15 Jahren vom Zeitpunkt der Diagnose eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms die meisten Todesfälle nicht prostatakrebspezifisch sind, sondern folgen alters- und gesundheitsbezogener Faktoren.

Die Studie von Popiolek et al. hat jetzt Daten von einer Serie von 223 konsekutiven Patienten, alle aus einem regional definierten Bereich aus Schweden, die abschließend untersucht

- initial mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom diagnostiziert und
- alle initial durch Observation und nicht durch irgendeine andere Form der aktiven Intervention behandelt wurden, und
- bei denen erst im Falle einer symptomatischen Tumorprogression die antiandrogene Therapie eingeleitet wurde.

Wichtig zu bemerken ist, dass keines der in dieser Kohorte nachverfolgten Karzinome während der „PSA-Ära“ diagnostiziert wurde, sondern dass diese Patienten in irgendeiner Form eine symptomatische Krebserkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen. Konkret wurde das Karzinom bei 117 der 223 Patienten durch eine Biopsie diagnostiziert, nachdem die digitale rektale Untersuchung einen suspekten Tastbefund erbrachte, 106 Patienten (48 Prozent) wurden durch die histologische Evaluierung von transurethralen oder offenen Adenomektomien diagnostiziert. Die Rekrutierungsphase wurde von März 1977 bis Februar 1984 durchgeführt.

Grundsätzlich ist diese Arbeit deshalb so besonders, weil sie eine Fortsetzung von früheren Arbeiten aus derselben Arbeitsgruppe weiter verfolgt und sich das längste Follow-up von Pa-

tienten, die bei klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden und keine sofortige Therapie erhielten, hier findet.

Die Hauptergebnisse der Studie nach einem Follow-up von 32 Jahren sind, dass

- 220 von 223 Männern der Studie (98,6 Prozent) im Studienverlauf verstorben sind
- 90 von 223 Männern oder 41,4 Prozent erlitten eine lokale Progression ihres Prostatakarzinoms im Laufe der Beobachtungszeit
- 41 von 223 Männern oder 18,4 Prozent zeigten eine Progression zu metastatischem Krankheitsverlauf im Laufe der Beobachtungszeit
- 38 von 223 Männern oder 17 Prozent der Gesamtkohorte starben am Prostatakarzinom
- das prostatakarzinomspezifische Überleben nahm zwischen 15 und 20 Jahren Follow-up substantiell ab, um sich nach einem Zeitraum von länger als 20 Jahren zu stabilisieren
- 9 von 223 Männern wurden initial mit einem Gleason-Score von 8 - 10 diagnostiziert, alle 9 dieser Patienten starben innerhalb von zehn Jahren der Nachsorge; 5 von 9 dieser Männer oder 55 Prozent starben am Prostatakarzinom
- bei Männern mit zum Zeitpunkt der Diagnose gut differenzierten und nicht palpablem Tumor nahm das Gesamtüberleben langsam über die ersten 20 Jahre ab um dann zwischen 20 und 25 Jahren deutlich schneller zurückzugehen.

Interessante Informationen, die aus dieser Studie gezogen werden können, sind damit, dass Männer, die initial

- mit einem Gleason 8 bis 10 Prostatakarzinom im lokalisierten Stadium diagnostiziert werden (die allerdings nur 4 Prozent der o.g. Serie ausmachen) einen klaren Bedarf nach unverzüglicher Behandlung haben, es sei denn, sie haben nur eine sehr limitierte verbleibende Lebenserwartung aus anderen (alters- oder gesundheitsbedingten) Gründen
- mit einem Niedrigrisikoprostatakarzinom diagnostiziert werden, eine hohe Wahrscheinlichkeit des 15- bis 20-jährigen prostatakarzinomspezifischen Überlebens, wenn eine irgendwie geartete Form des ausschließlichen Monitorings die erste Form des Managements ist
- beobachtet werden, die aber dann zu einem metastatischen Krankheitsprogress fortschreiten (dieses sind immerhin 18,4 Prozent der Patienten dieser Studie) haben eine hohe Wahrscheinlichkeit der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 55,5 Prozent in dieser Studie.

So folgern die Kollegen hieraus, dass früh entdeckte, gut differenzierte Prostatakarzinome häufig einen zunächst indolenten Krankheitsverlauf haben, dass aber sowohl lokale Progression als auch Fernmetastasierung Ereignisse sind, die sich über lange Zeiträume entwickeln können.

Die Autoren weisen sorgfältig darauf hin, dass es nicht einfach ist, aus dem Kenntnisstand dieser in der prä-PSA diagnostizierten Karzinome auf die Situation von in der PSA-Ära diagnostizierten Prostatakarzinomen zu extrapolieren. Unwidersprochen ist bekannt, dass die PSA-Bestimmung im Vergleich zur klinisch (palpatorisch oder schmerzbedingt metastatisch) veranlassten Diagnose eine Vorverlegung der Diagnose des Prostatakarzinoms von fünf bis zehn Jahren ermöglicht.

Klinisch bedeutsam sind diese Daten auch deshalb, weil sie bei der Beratung von Patienten, die bei klinisch lokalisiertem PCa die aktive Überwachung erwägen herangezogen werden könnten. Hierzu muss allerdings gesagt werden, dass wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine vergleichbaren Überlebens- und Progressionsdaten von Patienten haben, die engmaschig konsequent im Rahmen eines aktiven Überwachungsprogramms gemonitort werden. 30-Jahres-Serien eines aktiven Überwachungsprogramms werden nach dem gegenwärtigen Literaturstand auch nicht in den nächsten 15 bis 20 Jahren erhältlich sein, so dass es zur Zeit sehr schwer möglich ist, einen akkuraten Vergleich zwischen den Männern in dieser Studie, die alle in den frühen 80ern und daher vor der PSA-Ära diagnostiziert wurden, nur gemonitort und bei Bedarf symptomatisch behandelt wurden mit den Männern zu vergleichen, die z. B. im Rahmen des aktiven Überwachungsprogramms, wie es von Lawrence Klotz in Kanada oder Ballentine-Carter im Johns Hopkins Hospital im Rahmen eines echten Active-Surveillance-Programms untersucht werden und bei denen man schließlich ein Kontrollmonitoring durch PSA-Bestimmung und Kontrollbiopsien zur Nachsorge hat.

Was diese Studie aber eindeutig zeigt, ist: Es gibt ein Langzeitrisiko der prostatakarzinomspezifischen Mortalität, die mit dem einfachen Monitoring des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms assoziiert ist. Das Risiko ist vergleichsweise klein für Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom und einem Gleason-Score von weniger als 7. Es gilt zu bedenken, dass in der Studie nur 33 von 214 oder 15,4 Prozent aller Männer innerhalb von 30 Jahren an einem Prostatakarzinom verstarben.

Es ist dennoch wichtig zu betonen, dass das Vermeiden des prostatakarzinombestimmten Todes nicht der einzige Grund sein kann, warum es sinnvoll wäre, das Prostatakarzinom in einem klinisch frühen, lokalisierten Stadium zu behandeln. Das Vermeiden der potenziellen zukünftigen Symptome des Krankheitsprogresses und / oder des metastatischen Krankheitsverlaufs und damit das Vermeiden von folgenreicher sekundärer Therapie wie z. B. antihormoneller Therapie im hormonnaiven oder kastrationsresistenten Stadium sind andere Argumente, die berücksichtigt werden müssen, wenn sich ein Patient für oder gegen eine frühe Therapie eines klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms entscheidet. Man setzt voraus, dass der Patient voll informiert ist über die Risiken der aktiven Therapie und die Vorteile derselben im Vergleich zu den Risiken und Vorteilen des Monitorings des Patienten und Einleitung einer palliativen Therapie bei metastatischer oder symptomatischer Entwicklung.

Die Studie wird verständlicherweise mit einem Editorial Comment von Prof. Studer aus Bern im *European Urology* kommentiert.

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen, so deutet Prof. Studer an, mehrere Punkte betrachtet werden. Erstens reflektieren diese Ergebnisse nicht notwendigerweise den natürlichen Krankheitsverlauf des frühen klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms, denn alle Patienten wurden regulär nachgesorgt, so dass es unwahrscheinlich ist, dass sie schwere Komplikationen einer unbehandelten Erkrankung erlebten. Zweitens bekamen alle Patienten, die symptomatisch wurden oder eine klinische Progression zeigten, in irgendeiner Form eine hormonelle Manipulation, üblicherweise eine antiandrogene Therapie, welche in den frühen Jahren der Studie häufig per Östrogen oder per Orchiektomie durchgeführt wurde.

Drittens ist das mediane Alter der 223 Patienten zum Eintritt in die Studie 72 Jahre und – so kommentieren die Autoren auch in der Johansson-Studie aus dem JAMA 2004 – dass diese Ergebnisse nicht notwendigerweise auch bei Patienten jüngeren Alters mit einer Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren zu finden seien.

Studer fasst zusammen, dass den Autoren nicht nur deshalb ein Glückwunsch ausgesprochen werden muss, weil sie diese Studie konsequent entsprechend des initialen Studienprotokolls durchgeführt haben, obwohl dessen Grundlagen aus den 80er Jahren stammen, sondern auch weil sie die Patienten tatsächlich bis zum Eintreten des Todes verfolgt haben. Bemerkenswert ist dabei, dass die endgültigen Ergebnisse der 30-Jahres-Nachsorge dahingehend von den initial geschätzten Ergebnissen differieren, dass eine prostatakarzinomspezifische Mortalität auch deutlich über dem Zeitpunkt von 10 bis 15 Jahren eintreten kann und daher eine längere Observierung notwendig ist, um schlüssig den natürlichen Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms einzuschätzen.