

# Langzeit-Nachbeobachtung einer großen Aktiven-Überwachungs-Kohorte von Patienten mit Prostatakarzinom

(Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer)

Autoren: Klotz L et al., *Journal of Clinical Oncology* 12/2014

Auswahl und Kommentar von PD Dr. Derya Tilki

## Ziel

Die Aktive Überwachung ist eine akzeptierte Therapieoption für das Prostatakarzinom mit günstigen Tumorcharakteristika. Ergebnisse einer Langzeit-Nachbeobachtung fehlen jedoch. In dieser Studie berichten wir über Langzeit-Ergebnisse einer großen Aktiven-Überwachungs-Kohorte von Patienten mit klinisch günstigem Prostatakarzinom.

## Methoden

In einer prospektiven, einarmigen Studie an einem einzelnen akademischen Zentrum wurden 993 Männer mit niedrigem- oder intermediärem Risiko initial aktiv überwacht. Eine Intervention wurde erwogen bei einer PSA Verdopplungszeit von weniger als 3 Jahren, Gleason-Progression oder zweifelsfreier klinischer Progression. Untersuchte Ergebnisse beinhalteten Gesamtüberleben und prostatakrebs-spezifisches Überleben, Behandlungsrate sowie PSA Rezidivrate in den behandelten Patienten.

## Ergebnisse

Das mediane Follow-up von erster Biopsie für die 819 Überlebenden betrug 6.4 Jahre (0.2 bis 19.8 Jahre). 149 (15%) der 993 Patienten verstarben, 15 (1.5 %) dieser am Prostatakarzinom. Das 10- und 15-Jahre prostatakrebs-spezifische Überleben betrug 98.1 % und 94.3 %. Weitere 13 Patienten (1.3 %) entwickelten Metastasen und sind am Leben mit bestätigten Metastasen (n = 9) oder nicht krebsbedingt verstorben (n = 4). Nach 5, 10, und 15 Jahren sind 75.7 %, 63.5 %, und 55.0 % der Patienten unter Aktiver Überwachung verblieben. Die kumulative Hazard Ratio für nicht krebsbedingter-zu-krebsbedingter Mortalität betrug 9.2:1.

## Schlussfolgerung

Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms mit günstiger Prognose ist durchführbar und erscheint sicher innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren. In dieser Studie haben 2.8 % der Patienten Metastasen entwickelt und 1.5 % der Patienten verstarben prostatakrebs-bedingt. Diese Mortalitätsrate entspricht der erwarteten Mortalität bei Patienten mit günstiger Prognose, die sich initial einer definitiven Behandlung unterziehen.

## Kommentar

Die Aktive Überwachung hat in den letzten Jahren an Akzeptanz gewonnen und repräsentiert eine wichtige Therapieoption des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms. Die Aktive Überwachung dient der Vermeidung einer Übertherapie und damit der Erhaltung der Lebensqualität, während die Möglichkeit einer definitiven Therapie im Falle einer Reklassifizierung in eine höhere Risikogruppe im weiteren Verlauf bestehen bleibt.

Es existieren zahlreiche Studien zur Aktiven Überwachung mit kurzer und mittlerer Nachbeobachtungszeit, welche diese als sichere Option bestätigen. Jedoch waren bis jetzt keine Langzeit-Nachbeobachtungsstudien verfügbar, die unerlässlich sind, da allein der kurz- und mittelfristige Verlauf des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms nicht notwendigerweise mit dem Langzeit-Verlauf korreliert.

In der vorliegenden Arbeit von Klotz und Kollegen werden Ergebnisse der Langzeit-Nachbeobachtung von 993 Patienten aus einer der größten Aktive-Überwachungs-Kohorten präsentiert, die 1995 von Klotz und Kollegen initiiert wurde. Von 1995 bis 1999 wurden Patienten mit Gleason Score  $\leq 6$  und PSA  $\leq 10$  ng/ml bzw. Patienten  $>70$  Jahre mit PSA  $\leq 15$  ng/ml oder Gleason Score  $\leq 3+4$  eingeschlossen. Seit Januar 2000 wurden Patienten mit Gleason Score  $\leq 6$  und PSA  $\leq 10$  ng/ml oder Patienten mit signifikanten Komorbiditäten und einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren mit PSA 10 -20 ng/ml und/oder Gleason Score  $\leq 3+4$  eingeschlossen. Das mediane Follow-up in der vorliegenden Arbeit betrug 6.4 Jahre, wobei 206 Männer ein Follow-Up von mehr als 10 Jahren hatten und 60 Patienten ein Follow-Up von mehr als 15 Jahren. Mehr als 75 % der Patienten mit langem Follow-Up waren über 5 Jahre hinaus weiterhin unter Aktiver Überwachung und mehr als die Hälfte der Patienten über 15 Jahre hinaus. Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wurden 267 (27 %) der 993 Patienten behandelt.

Insgesamt verstarben 149 Patienten, 15 dieser verstarben prostatakrebs-bedingt und weitere 13 entwickelten Metastasen. Von diesen verstarben 4 nicht prostatakrebs-bedingt. Diese Zahlen heben die hohe Rate an Komorbiditäten in diesen Patienten hervor. Von den 15 Patienten, die prostatakrebs-bedingt verstarben, hatten 7 Patienten eine Strahlentherapie, 2 eine radikale Prostatektomie, 4 erhielten eine alleinige antiandrogene Therapie und 2 lehnten eine Therapie bis zur Metastasenentwicklung ab. Die Gesamtrate der Patienten mit Metastasen lag bei 2.8 % nach 9.6 Jahren im Median nach Diagnosestellung. Diese Rate ist vergleichbar oder auch geringer (abhängig von der Behandlungsmodalität) als bei Patienten, welche initial eine definitive Therapie erhalten haben. 12 der 28 Patienten mit Metastasen (44 %) hatten einen Gleason Score von 3+4 bei Diagnose und nur 2 der 28 Patienten wurden nicht reklassifiziert in Gleason Score  $\geq 7$  vor der Metastasenentwicklung.

Die Schwierigkeit bei der Aktiven Überwachung beinhaltet die korrekte Identifikation der klinisch als Niedrig-Risiko klassifizierten Patienten, die durch eine vermeidbare sofortige definitive Behandlung einer möglichen Schädigung der Lebensqualität ausgesetzt wären. Dabei müssen die Patienten, die durch ein Verzögern der Therapie das Zeitfenster für eine kurative Therapie verpassen würden, identifiziert werden. Hierzu bedarf es geeigneter Risikostratifizierungsinstrumente bei Diagnosestellung und Verlaufskontrolle. Wir empfehlen die Durchführung einer Bestätigungsbiopsie, ggf. MRT-TRUS-Fusionsbiopsie, innerhalb von 6 Monaten ab Diagnosestellung.

In den letzten Jahren hat es Fortschritte gegeben in der Entwicklung neuer Tests, welche die Vorhersage aggressiver Tumoren verbessern könnten. Diese beinhalten unter anderem die Untersuchung von Gen-signaturen oder den Einsatz verbesserter Bildgebungsmodalitäten, beispielsweise der multiparametrischen MRT-Untersuchung. Für die routinemäßige Nutzung dieser neuen Möglichkeiten der Risikostratifizierung, die zum Einen bei der Identifikation von Patienten für die Aktive Überwachung helfen können und zum anderen bei der Festlegung des geeigneten Überwachungs-Schemas (z.B. Abstand zwischen Biopsien), müssen die Ergebnisse großer, prospektiver Aktiver Überwachungsstudien abgewartet werden. Um möglichst umfassende und zeitnahe Erkenntnisse zur Wertigkeit der MRT Untersuchung für die Aktive Überwachung zu erhalten, erheben wir im Rahmen einer Erweiterung der paneuropäischen PRIAS Studie neben der Untersuchung der Sicherheit von aktiven Überwachungsprotokollen auch die Wertigkeit der MRT Untersuchung im Rahmen der Rebiopsie.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend stellt die Aktive Überwachung des Niedrig-Risiko- und selektionierten Intermediär-Risiko-Prostatakarzinoms eine sichere Therapieoption über 15 Jahre hinaus dar. Diese Strategie bietet den Vorteil eines personalisierten Vorgehens entsprechend des Risikos einer klinischen oder biochemischen Progression im Verlauf. Die Wahrscheinlichkeit an einer anderen Ursache zu versterben lag 9.2 Mal höher als die Wahrscheinlichkeit des krebbsbedingten Todes. In der vorgestellten Studie haben 2.8 % der Patienten Metastasen entwickelt und 1.5 % der Patienten verstarben prostatakrebs-bedingt. Diese Mortalitätsrate entspricht der erwarteten Mortalität bei Patienten mit günstiger Prognose, die sich initial einer definitiven Behandlung unterziehen.

---

Martini-Klinik am UKE GmbH  
Martinstraße 52  
20246 Hamburg

Telefon: +49 (0)40 7410-51300 oder -51315

Fax: +49 (0)40 7410-51323

E-Mail: [info@martini-klinik.de](mailto:info@martini-klinik.de)      [www.martini-klinik.de](http://www.martini-klinik.de)