

## Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment?

Autoren: Huland, H. & Graefen, M., Online publiziert am 27. Februar 2015 in *European Urology*

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Hartwig Huland

### Abstrakt:

Die Anwendung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Screening-Test oder zur Prostatakrebsfrüherkennung bewirkte initial eine signifikante Stadienverschiebung zu früheren Stadien und nachweislich eine Reduktion in der Prostatakarzinom-Mortalität. Nachteil war aber auch eine substantielle Rate an Überdiagnose und Übertherapie (1). Dieser Nachteil und Bemühungen Übertherapie zu vermeiden, haben dann in den letzten Jahren zur grundlegenden Veränderung in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms geführt.

Viele Zentren berichten über dramatische Veränderungen mit einem Anstieg der Active Surveillance (AS) bei früh entdeckten lokalisierten Prostatakarzinomen aber auch einen Anstieg der lokal fortgeschrittenen Tumoren bei denen, die zur Operation und Bestrahlung anstehen.

Um den genauen Einfluss dieser letzteren Veränderung anhand unserer radikalen Prostatektomie-Serien zu erfassen analysierten wir die Veränderung im Hinblick auf die Tumor- und Patientenselektion der letzten 15 Jahre. Im Gegensatz zu dem Trend des Rückgang der radikalen Prostatektomien in Deutschland, ist das Operationsaufkommen in der Martini-Klinik von 382 radikalen Prostatektomien im Jahre 2000 auf 2145 in 2011 danach in den letzten drei Jahren stabil geblieben (2106 radikale Prostatektomien in 2014).

Die Rate der radikalen Prostatektomien, die bei Patienten mit einem sog. niedrigrisiko Prostatakarzinom durchgeführt wurden oder bei den Kandidaten für eine Active Surveillance oder den Patienten, die einen reinen Gleason 6 Tumor in den radikalen Prostatektomie-Präparaten hatten, sank von 60 % , 38,2 % und 56,2 % im Jahr 2004 auf 27 %, 14,7 % und 10 % in den Jahren 2011 – 2013. Patienten mit einem ausschließlichen Gleason 6 Tumor in diesen letzten Jahren waren jünger (Durchschnitt 61 Jahre) als Patienten in den höheren Risikogruppen (Durchschnitt 65 Jahre). Der Anteil derer, die im endgültigen Prostatektomie-Präparat ein histologisch insignifikantes Prostatakarzinom hatten war sehr gering, nämlich 1 % bis 8,8 % in Abhängigkeit von der Definition des insignifikanten Prostatakarzinoms (<0,2 ml, kein Gleason 4 oder 5 = Epstein-Kriterien; < 0,5 ml, kein Gleason 4 oder 5 = Stamey-Kriterien; < 2,5 ml, kein Gleason 4 oder 5 = Wolters-Kriterien)

Eine gute Patientenselektion ist ein anderer wichtiger Messwert, um eine Übertherapie zu vermeiden. Bei guter Patientenselektion sollte die sog. other-cause-mortality (die Todesursache bedingt durch Nicht-Prostatakreberkrankungen nach 10 – 15 Jahren) extrem niedrig sein. Wir haben dazu unsere Patientendaten ausgewertet, deren Nachbeobachtung wir in unserer Datenbank erfasst haben, mit einer Rücklaufquote von 88,7 % und die einen Mindestverlauf nach der radikalen Prostatektomie von 15 Jahren hatten (und nicht hochgerechnet). Die other-cause-mortality dieser Patienten 15 Jahre nach der Operation betrug lediglich 10,2 % bei Männern, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 65 Jahre alt waren (dies betrifft 2/3 unserer Patienten) und 24,3 % bei Männern, die zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre und älter waren.

Diese vorgelegte Analyse dokumentiert einen klaren Trend in unserer Klinik, dass die radikale Prostatektomie in der Majorität bei Patienten mit signifikantem Prostatakarzinom, die eine sehr lange weitere Lebenserwartung haben, durchgeführt wurde. Basierend auf der hier analysierten Patienten- und Tumorselektion sollte die jahrelange Diskussion der Übertherapie mit der radikalen Prostatektomie beendet werden.

## Kommentar

Immer wieder wird in der Fachpresse wie in der Laienpresse der Wert des PSA zur Früherkennung oder zum Screening massiv in Frage gestellt. Unbestritten – selbst bei den größten Kritikern – ist die Tatsache, dass der PSA-Wert ein exzellenter Früherkennungsmarker ist. Es gibt eine umfassende Literatur, die beweist, dass mit Hilfe des PSA-Wertes Prostatakarzinome zirka 10 Jahre früher erkannt werden können, als im Vergleich zu der Zeit, in der die Vorsorgeuntersuchung sich lediglich auf die rektale Untersuchung gestützt hat. Auch der Stellenwert des PSA-Wertes nach Therapie, z. B. zur Beurteilung der lokalen Behandlung, ist unbestritten. Dennoch wird, wie Loeb und Mitarbeiter kürzlich exzellent zusammengefasst haben, eine Überdiagnose in der Größenordnung von 22 % bis 47 % errechnet. Die Rate möglicher Übertherapie wurde in der gleichen Arbeit zwischen 5 % und 46 % kalkuliert (1).

Der Urologe hat zwei Instrumente, bei einem PSA entdeckten Prostatakarzinom eine Übertherapie zu vermeiden:

1. die Tumorselektion und
2. die Patientenselektion

Unsere Analyse zeigt, dass beide Instrumente so optimal genutzt werden, dass heute kaum noch von einer Übertherapie gesprochen werden kann, unbenommen davon, dass nach wie vor das PSA zur Früherkennung oder zum Screening eingesetzt wird und natürlich dadurch eine Überdiagnose weiterhin besteht. Hierbei profitieren wir auch in erster Linie von den Bemühungen der niedergelassenen Kollegen, die uns gut selektionierte Patienten überweisen. Die gute Tumorselektion kann an mehreren Parametern gemessen werden, wie wir es in der o. g. Studie getan haben. Der Anteil derer, die durch eine radikale Prostatektomie behandelt wurden und zur sog. niedrigrisiko Gruppe gehörten, ist von 60 % (vor 2005) auf nunmehr 27 % gesunken. Der Anteil derer, die nach den engen Kriterien für eine Active Surveillance selektiert werden und doch operativ behandelt wurden, sank von 38,2 % auf nur noch 14,7 %. Schließlich dramatisch zurückgegangen ist der Anteil derer, die im endgültigen Präparat ausschließlich Gleason 3+3-Anteile, also einen Gleason Pattern 6 hatten, nämlich von 56,2 % in der Zeit vor 2005 auf 10 % in den letzten Jahren, ohne dass wir das revidierte Gleason-Grading angewandt haben, also stets nach einheitlichem („altem“) Gleason-Grading-System. Die etwa 10 %, die in den letzten drei Jahren noch einen ausschließlichen Gleason 3+3 Tumor im endgültigen Prostatektomie-Präparat hatten, sind signifikant jünger als die, die auch Gleason 4 und höhere Anteile haben.

Noch beeindruckender ist der Blick auf die sog. histologisch insignifikanten Tumoren in den endgültigen Präparaten derer, die wir in den letzten Jahren operiert haben. Für das sog. histologisch insignifikante Prostatakarzinom gibt es drei Definitionen. Die klassische ist von Tom Stamey und John McNeal (2) erstellt worden, die davon ausgingen, dass das Lebenszeitrisiko eines Mannes an einem Prostatakarzinom zu erkranken etwa 8 % beträgt. Sie haben in Autopsie-Serien an 100 Patienten das Tumolvolumen bestimmt und die 8 % größten Tumoren (nach ihrer Annahme somit signifikanten und am gefährlichsten) waren größer als 0,5 Kubik. 93 % der 100 autopsierten Patienten hatten in der Prostata entweder keinen Tumor oder einen Tumor < 0,5 Kubik ohne Gleason 4- oder 5-Anteile. Der Anteil der so definierten insignifikanten Tumoren war früher in einigen amerikanischen Prostatektomie-Serien extrem hoch und betrug bis zu 32 % der operierten Patienten (3). Dieser Anteil betrug im eigenen Krankengut in den letzten Jahren nur noch 2,8 %. Nimmt man die Definition von Epstein (4) für insignifikante Tumoren, dann betrug dieser Anteil bei unseren

Patienten nur noch 1 %. Nimmt man die Definition der Rotterdamer Gruppe (5), die allerdings aus unserer Sicht etwas fragwürdig ist, nämlich alle Tumoren, die kleiner 2,5 ml sind und keinen Gleason 4 oder 5 haben, dann betrug der Anteil der so definierten insignifikanten Tumoren bei den von uns operierten Patienten in den letzten Jahren lediglich 8,8 %.

### **Fazit 1 (Tumorselektion):**

Bei der jetzigen Tumorselektion finden wir im endgültigen Präparat selten Kriterien dafür, dass eine Übertherapie vorliegt.

Ebenso wichtig ist, zu überprüfen, ob wir die richtigen Patienten zur Operation identifiziert haben. Dahinter steht die bekannte simple Tatsache, dass PSA-entdeckte Tumoren sehr langsam wachsende Tumoren sind. Sollte z. B. fünf, sieben oder neun Jahre nach einer radikalen Prostatektomie jemand an einer anderen Erkrankung verstorben sein, so wäre die Operation bei einem PSA-entdeckten Tumor sicher nicht nötig und auch falsch gewesen. Insoweit ist eine niedrige sog. other-cause-mortality nach 15 Jahren ein wichtiger Messwert, um zu überprüfen, ob wir die richtigen Patienten im Hinblick auf eine Vermeidung einer Übertherapie operiert haben. Hierzu haben wir nicht hochgerechnet, sondern die mindestens bis 15 Jahre lang beobachteten Patienten mit unserer Datenbank analysiert und finden eine extrem hohe Überlebensrate, oder anders herum gesprochen, eine extrem niedrige other-cause-mortality nach radikaler Prostatektomie. Nur 14,8 % der von uns operierten Patienten sind 15 Jahre nach der Operation an einer anderen Erkrankung verstorben. Splittet man die Zahl in die auf, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 65 Jahre alt waren – dies betrifft immerhin 66 % unserer Patienten – dann ist die other-cause-mortality lediglich 10,2 %, d. h. im Klartext, dass 90 % noch leben, wenn sie nicht durch die Tumorerkrankung lebensbedroht worden sind. Bei denen, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 65 Jahre alt waren – das betrifft ein Drittel unserer Patienten – beträgt die other-cause-mortality nach 15 Jahren 24,3 %.

### **Fazit 2 (Patientenselektion)**

Eine niedrige other-cause-mortality nach 15 Jahren belegt eine sehr gute Patientenselektion für eine Lokaltherapie.

Wir möchten hier noch einmal die Bedeutung dieser Patientenselektion betonen. In vielen Studien, die keinen Wert der lokalen Behandlung eines PSA-entdeckten Prostatakrebses belegen können, ist dieser Wert bedenklich und zeigt, dass eine schlechte Patientenselektion vorgenommen wurde. Unter anderem betrifft dies die sog. PIVOT-Studie (6), in der Patienten sowohl in der Kontrollgruppe als auch der Gruppe der Patienten, die operativ lokal behandelt worden sind, die other-cause-mortality nach 15 Jahren mit 50 % extrem hoch ist. Dadurch kann kaum ein Benefit der radikalen Prostatektomie zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms deutlich werden. Es ist bedauerlich, dass gerade solche methodisch schwachen Studien von den Medien aufgegriffen werden, um dann immer noch von Übertherapie und damit unnötiger Therapie zu sprechen.

Alles in allem zeigen unsere Daten, die an einem High-Volume-Zentrum erhoben worden sind, dass es offenbar möglich ist und heute auch praktiziert wird, die richtigen Tumoren und auch die richtigen Patienten für eine lokale Behandlung, wie die radikale Prostatektomie zu selektionieren. Wir verstehen diese Arbeit als Anregung für alle anderen Zentren, die „gefühlte“ ähnliche Beobachtungen haben, eine analoge Analyse durchzuführen.

Mit der derzeitigen Tumorselektion befürchten wir eher, dass in Zukunft eine Untertherapie diskutiert werden muss, wenn die lokale Therapie ausschließlich bei denen durchgeführt wird, die auch Gleason 4-Anteile haben. Die krebsspezifische Mortalität bei unseren Patienten betrug nach 15 Jahren 10 %, wenn im endgültigen Präparat ein Gleason 3+4 Tumor vorlag, und fast 30 % bei den Patienten, bei denen im endgültigen Präparat ein Gleason 4+3 Tumor gefunden werden musste, dies trotz radikaler Prostatektomie

und vielfacher zusätzlicher Behandlung, wie adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie, Hormontherapie, Chemotherapie und anderer palliativer Maßnahmen.

## Referenzen

- (1) Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65:1046-55.
- (2) Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992; 148:829-32.
- (3) Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, et al. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1996; 155: 816-20.
- (4) 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.
- (5) Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 2011; 185:121-5.
- (6) Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:203-13.

---

Martini-Klinik am UKE GmbH  
Martinistraße 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)