

Literatur des Monats Mai 2016

Langzeitergebnisse von Aktive Surveillance-Patienten aus der Göteborg-Studie

Auswahl und Kommentar von PD. Dr. Lars Budäus

Long-term Results of Active surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial

(Langzeitergebnisse von Aktive Surveillance-Patienten aus der Göteborg-Studie; einer randomisierten, populationsbasierten Screening-Studie)

Autoren: Arnsrud R., et al.
[European Urology 04 2016](#)

Hintergrund und Ziel

Die Aktive Surveillance (AS) ist mittlerweile eine allgemein anerkannte Behandlungsstrategie von Niedrigrisiko-Patienten.

Ziel der Arbeit ist die Erhebung langfristiger Sicherheit der AS für Männer mit per Screening detektiertem Prostatakrebs (PCa).

Material und Methoden

Männer mit Screening detektiertem sehr niedrigem, niedrigem und intermediären PCa, wurden zwischen Januar 1995 bis Dezember 2014 in der Göteborg-Studie aktiv überwacht (AS). Intervention:

- Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Tests (alle drei bis zwölf Monate) und Rebiopsien (bei klinischer Progression und bei stabiler Erkrankung alle zwei bis drei Jahre)
- Intervention und kurative Therapie bei Krankheitsprogression (PSA-Anstieg, Upgrading und/oder Upstaging) oder Patientenwunsch

Es wurde kein vordefiniertes AS-Protokoll verwendet. Analyse von Behandlungsfreiheit, Therapieversagen (definiert als PCa-Tod, Metastasen, PSA-Rezidiv $>0.2\text{ng/ml}$ nach kurativem Ansatz), PCa-spezifisches und Gesamtüberleben mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven und Cox Proportional-Hazards-Modellen.

Ergebnisse und Limitationen

Es wurden 474 Männer aktiv überwacht (AS) – medianes Alter bei Diagnose 66 Jahre und medianes Follow-up 8 Jahre. Bei 202 Männern wurde die AS beendet und eine aktive Behandlung begonnen. Einteilung der Patienten erfolgte in die folgenden drei Gruppen:

- sehr niedriges Risiko: cT1 PSA <6ng/ml, <3 pos. Stenzen Gleason <3+3, < 50% Tumor pro Stanze
- niedriges Risiko: cT1 PSA <10ng/ml Gleason <3+3 aber nicht in die sehr niedrige Risikogruppe passend
- intermediäres Risiko: cT1-T2 Gleason <7, PSA < 20ng/ml.

Die Intervalle für das 10- und 15-Jahres behandlungsfreie Überleben waren 47 und 34 Prozent. Die Hazard-Ratio für die Behandlung von Niedrig- und Mittelrisiko-PCa-Patienten, verglichen mit der Gruppe mit sehr geringem Risiko, war 1,4 und 1,6. Bei 54 Männern musste die AS beendet werden. Die 10- und 15-Jahres Gesamtbehandlungsfreiheitsraten lagen bei 87 und 72 Prozent. In der sehr niedrigen, niedrigen und intermediären Risikogruppe waren diese Raten 94 und 88 Prozent, 85 und 77 Prozent sowie 73 und 40 Prozent für die intermediäre Risikogruppe. Die Hazard-Ratio für die Beendigung der AS für Niedrig- und Mittelrisiko-PCas, verglichen mit sehr niedrigem Risiko, betrug 2,2 und 4,8. Sechs Männer starben an einem PCa, aber kein Patient aus der sehr geringen Risikogruppe verstarb. Das 10- und 15-Jahres PCa spezifische Gesamtüberleben war 99,5 und 96 Prozent. Diese Rate war Risikogruppen spezifisch (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediäres) bei jeweils 100 Prozent, 100 und 94 Prozent sowie 98 und 90 Prozent.

Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die AS bei Männern mit einem sehr geringen PCa-Risiko sicher eingesetzt werden kann. Die Langzeitergebnisse von Männern mit niedrigem und intermediären PCa-Risiko zeigen jedoch das Risiko, dass die Chance einer Heilung bei diesen Männern mit AS verpasst werden kann. Es ist daher fraglich ob die AS eine passende Strategie für Männer ist, die nicht in der niedrigsten Risikogruppe sind und eine lange Lebenserwartung aufweisen.

Kommentar

In der aktuell ausgewählten Publikation des Monats aus der Arbeitsgruppe um Jonas Hugosson (Göteborg) wird die Sicherheit der AS an Hand von sehr validen Langzeitdaten untersucht. Auf Grund der großen Bedeutung dieser Ergebnisse, wird die Studie auch aktuell in den Urologischen Nachrichten diskutiert.

Basis dieser Analysen ist die sogenannte Göteborg-Studie, die 20.000 Männer umfasst. In dieser Studie wurden die Teilnehmer zwischen 1995 und 2009 in zwei gleichgroße Gruppen randomisiert. Bei der Interventionsgruppe wurde ein PSA-Test durchgeführt, während die zweite Gruppe die Kontrollgruppe darstellte. Basierend auf den Auswertungen der Studienkohorte konnten in der Vergangenheit bereits mehrere wertvolle Erkenntnisse zum Einsatz des PSA-Werts und der Indikationsstellung gewonnen werden.

In Schweden wird aktuell die AS als primäre Therapieoption für Niedrigrisiko-PCa-Patienten empfohlen. (0) Die nun aktuell vorliegende Analyse zeigt jedoch, dass zwischen der sehr niedrigen

und niedrigen Risiko-PCa-Patientengruppe sowie im Vergleich zur intermediären Risikogruppe signifikante onkologische Unterschiede im Outcome bestehen. Als wichtigster Trigger für den Beginn einer kurativen Therapie waren der Progress des Krebsvolumens in der Stanze oder eine Zunahme des Gleason-Gradings. Überraschenderweise traten bei 54 Patienten trotz der Beendigung der AS und Durchführung einer primär kurativen Therapie ein Therapieversagen im Sinne eines PSA-Rezidivs, Metastasen oder der PCa assoziierte Tod auf. Dieser Anteil von Patienten entspricht 11,4 Prozent der gesamten AS-Teilnehmer und wird durch das lange mediane Follow-up der Studie von acht Jahren deutlich.

Aus den Ergebnissen der Studie lassen sich unter anderem folgende Aspekte für den Einschluss, die Durchführung und Betreuung von AS-Patienten ableiten:

- Die geschätzte weitere Lebenserwartung und das Patientenalter sind die entscheidenden Einschlusskriterien für die Indikationsstellung zur AS bzw. Entscheidung zur primär kurativen Therapie. Diese Faktoren sollten auch bei der PSA-Testung zwingend mit beachtet werden, um die Identifikation von jungen (Hoch)-Risikopatienten zu erhöhen und älteren (Niedrig)-Risikopatienten zu optimieren.

So ergeben beispielsweise aktuelle Daten der Lebenserwartung für einen 65-, 70- bzw. 75-jährigen Mann, dass die weitere Lebenserwartung 17,3, 13,7 und 10,5 Jahre ist. Interessanterweise ist die mittlere Lebenserwartung für die gesündesten 25 Prozent der Kohorten deutlich höher. D.h. diejenigen Patienten, die keine oder nur geringste Komorbiditäten aufweisen, haben eine weitere Lebenserwartung, die deutlich höher ist und bei ca. 24,4, 20,1 und 15,1 Jahre liegt. (1) Somit können diese Daten zur individuell angepassten Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

- Durch die Ausdehnung der Biopsieschemata und Anzahl der Rebiopsien sowie die Variation des Intervalls zur Rebiopsie, wird das Ausmaß des Undergradings im Rahmen der AS reduziert. Eine weitere Möglichkeit ist die Optimierung der Biopsie durch Berücksichtigung einer MRT-Information – falls notwendig die MRT basierte Fusions/Rebiopsie. Hierdurch kann im Vergleich zur konventionellen Biopsie ebenfalls ein Undergrading reduziert und atypische Tumorlokalisationen (z.B. anteriore oder weit apikale Tumoren) besser erreicht werden. (3) Gleichzeitig erlauben Fusionsbiopsien die Speicherung von Biopsielokalisationen, die im Rahmen der Rebiopsie dann erneut aufgesucht werden können.
- Auf Grund des Startzeitpunkts der vorliegenden Studie in 1995, als die AS noch nicht wie heutzutage eine weit verbreitete Behandlungsstrategie war, bestanden zu Beginn der aktuellen Studie keine definierten Einschluss- und Abbruchkriterien sowie Nachsorgeprotokolle. Auch heutzutage existieren neben den weit verbreiteten Einschlussempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (PSA<10ng/ml, Gleason-Score 3+3 in <2 Stenzen, Tumoranteil <50% der Stanze bzw. Einschluss von Gleason 3+4 Patienten soll in Studien geprüft werden) weltweit unterschiedliche AS-Protokolle, die sich meist an Erfahrungen historischer, institutioneller Kohorten (z.B. Johns Hopkins, Toronto, Universität Miami, Royal Marsden) orientieren.

Neben den unterschiedlichen Einschlusskriterien (Höhe des PSA-Werts, Anzahl positiver Biopsien, maximaler Gleason-Score pro Biopsie, Timing der Rebiopsie) unterscheiden sich die Protokolle in den Follow-up-Visiten und -Triggern zum Beginn einer kurativen Therapie.

Diese Varianz der Einschlusskriterien – Gleason-Score, Timing der Rebiopsie und optimale Follow-up – beeinflussen das onkologische Outcome der einzelnen Protokolle und sollten daher bei der Indikationsstellung zur AS mit berücksichtigt werden.

So zeigte eine erneute histologische Analyse derjenigen Patienten, die in der aktuellen Studie trotz Beendigung der AS und Durchführung einer primär kurativen Therapie (Radikale Prostatektomie) verstorben sind, dass tatsächlich Gleason 3+4-Tumoren vorlagen. Diese Subanalysen lenken das Augenmerk neben der Durchführung und Ausdehnung der Biopsie auf die einheitliche pathologische Aufarbeitung der Biopsieproben, da auch die Aufarbeitung und Beurteilung der Proben einen hohen Einfluss auf die Sicherheit der AS hat. Jüngst wurde die Bedeutung der prozentualen Erfassung des Tumoranteils in der Stanzbiopsie gezeigt, da hierdurch beispielsweise eine bessere Prognoseabschätzung im Langzeitverlauf erfolgen kann. (4)

Diese Erhebung der onkologischen Langzeitverläufe und Optimierung der Follow-up-Protokolle der AS ist aktuell Gegenstand vielfältiger Forschungen, die unter anderem paneuropäisch im Rahmen der PRIAS-Studie erfolgt. Die Einschlusskriterien der PRIAS-Studie (PSA <10ng/ml, Gleason 3+3 in <2 Stenzen) ähneln der in der vorliegenden Studie als sehr niedrig bzw. niedrig definierten Patientenkohorte sehr. Die Martini-Klinik beteiligt sich an dieser Studie und hat bisher 193 Patienten in die PRIAS-Studie eingebracht. Ein aktuell untersuchter Teilaspekt hierbei ist die Bedeutung der MRTs im Rahmen der Rebiopsie sowie das Timing der diagnostisch sehr bedeutsamen Rebiopsie, um die AS-Protokolle weiter zu optimieren.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie in einem exzellenten Design, dass die AS eine sinnvolle und sichere Strategie für Screening detektierte PCa-Patienten in der sehr niedrigen Risikogruppe darstellt. Für die niedrige und insbesondere in der vorliegenden Arbeit als intermediär definierte Patientengruppe (cT1-T2 Gleason <7, PSA < 20ng/ml) ist das Patientenalter für den behandelnden Urologen besonders zu beachten, da es wie von den Autoren gezeigt eine mögliche relative Kontraindikation darstellt. Für die Zukunft ist eine Verbesserung der Risikostratifizierung und des Follow-Ups durch genetische bzw. bildgebende Verfahren zu erwarten.

Literatur:

- (0) The National Board of Health and Welfare Sweden 2014
- (1) Max Planck Institut für Demographische Forschung 2013
- (2) Vickers A. et al. BMJ 2010 Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study
- (3) Siddiqui et al. Jama 2015 Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer.
- (4) Sauter et al. European Urology 2016 Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens.