

Literatur des Monats Februar 2019

## Der Zeitfaktor bei ungünstig-intermediären bis hohem Risikoprofil von der Diagnose bis zur RP

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Alexander Haese

### [Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer](#)

**Autoren:** N Gupta, TJ Bivalacqua, M Han, MA Gorin, BJ Challacombe, AW Partin, MK Mamawala  
BJU Int 2018 Dec 20; Epub Ahead of Print

#### **Patienten und Methoden**

Retrospektive Analyse von Männern einer Institution mit neu diagnostiziertem Gleason Grad Gruppe (GG)  $\geq 3$  Prostatakarzinom, die in einem Zeitraum  $\leq 6$  Monate ab Diagnose in den Jahren 2005-2018 radikal prostatektomiert wurden.

Es wurden demographische Daten, prä-Biopsie-Charakteristika und die Anwendung neoadjuvanter Hormontherapie dokumentiert. Die Zeit von der Diagnose bis zur Operation wurde in Zeiträume  $< 3$  Monate und 3-6 Monate unterteilt. Für jede Biopsie-Gleason-Grad-Gruppe wurde die Verwendung adjuvanter Therapie, das pathologische Ergebnis nach RP (positive Absetzungsränder, extraprostatiches Tumorwachstum, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenbefall, sowie das Risiko des 2- und 5-jährigen biochemischen Rezidives, und des 2-, 5-, und 10-jährigen metastasenfreien Überlebens zwischen beiden Zeitintervallen verglichen.

#### **Ergebnisse**

2.303 Männer erfüllten die Einschlusskriterien. Hiervon hatten 1.244 (54 %) ein GG3, 608 (26 %) ein GG4 und 451 (20 %) ein GG5 PCa. Bei 72 % wurde die RP  $< 3$  Monate nach Diagnose durchgeführt.

In keiner GG fand sich ein Unterschied in der Inzidenz neoadjuvanter Hormontherapie, positiver Absetzungsränder, extraprostatiches Tumorwachstums, Samenblaseninfiltration, und Lymphknotenbefall zwischen den Behandlungsintervallen  $< 3$  vs. 3-6 Monaten.

Bei 1.568 Männern betrug das Nachsorgeintervall nach RP  $> 1$  Jahr. Wie schon bei den pathologischen Charakteristika fand sich in keiner GG ein signifikanter Unterschied in der 2- und 5-jährigen biochemischen Rezidivfreiheit zwischen den Behandlungsintervallen  $< 3$  vs. 3-6 Monaten (GG3: 78 % vs. 83 % und 69 % vs. 66 %,  $p = 0,6$ ; GG4: 68 % vs. 74 % und 51 % vs. 57 %,  $p = 0,4$ ; GG5: 58 % vs. 74 % und 48 % vs. 54 %,  $p = 0,2$ ). In gleicher Weise fand sich in keiner GG ein signifikanter Unterschied im 2-, 5-, und 10-Jahres metastasenfreien Überleben zwischen den Behandlungsintervallen  $< 3$  vs. 3-6 Monaten, wenngleich das 10-jahres metastasenfreie

Überleben in GG5-Patienten aufgrund limitiertem Nachsorgeintervall nicht berechnet werden konnte. Im Einzelnen: GG3: 98 %, 92 %, und 84 % vs. 97 %, 95 %, und 91 %,  $p = 0,4$ ; GG4: 97 %, 90 %, und 72 % vs. 94 %, 91 %, und 81 %,  $p = 0,8$ ; GG5: 89 % und 81 % vs. 91 % und 71 %,  $p = 0,09$ ).

## Schlussfolgerung

Ein Intervall von bis zu 6 Monaten zwischen Diagnose und Radikaler Prostatektomie ist bei Männern mit ungünstig-intermediären bis sehr hohem Risiko-PCa nicht mit einem ungünstigen Langzeitergebnis assoziiert.

## Kommentar

Wird bei Patienten eine Krebserkrankung diagnostiziert, ist es ein natürlicher Reflex des Betroffenen, eine kurative Therapie so schnell als möglich einleiten zu wollen. Auch bei Versicherungen oder dem Gesetzgeber ist diese Wahrnehmung verbreitet. Dies führt in Ländern wie Norwegen (fast track cancer pathway) oder Großbritannien dazu, dass zeitliche Vorgaben von Diagnose bis zum Beginn der Therapie einzuhalten sind, die deutlich unter drei Monaten liegen. Wenngleich diese Vorgehensweise bei rasch proliferierenden Tumoren berechtigt sein dürfte, ist sie bei Patienten mit neu diagnostizierten, klinisch lokalisierten Prostatakarzinom wahrscheinlich nicht notwendig. Darüber hinaus suchen Patienten aufgrund mehrerer, zum Teil gleichwertiger Therapieoptionen Zweitmeinungen um den für sie bestmöglichen Therapieansatz zu finden. Auch hier ist der Zeitfaktor zwischen Diagnose und Therapie relevant, um den Patienten die Sicherheit zu geben, dass die Zeitspanne bis zum Therapiebeginn die Prognose nicht verschlechtert.

Die aktuell vorgestellte Studie nimmt sich der Patientengruppe innerhalb aller klinisch lokalisierter Prostatakarzinome an, bei denen noch am ehesten die Notwendigkeit bestehen könnte, den Zeitraum zwischen Diagnose und Therapiebeginn nicht übermäßig lang werden zu lassen. In dieser Kohorte von Männern mit Gleason Grad 4+3 (= ungünstig-intermediäres Risikoprofil) bis zu Gleason Grad 5+5 (sehr hohes Risikoprofil) fanden die Autoren keinen Unterschied in allen Langzeitendpunkten (biochemische Rezidivfreiheit nach 2 und 5 Jahren sowie metastasenfrees Überleben nach 2, 5 und 10 Jahren) zwischen den Männern bei denen vom Zeitpunkt der Diagnose bis zur radikalen Prostatektomie weniger als 3 Monate gegenüber 3-6 Monate vergangen waren. Hieraus kann gefolgert werden, dass auch in dieser Patientengruppe ein Zeitraum bis zu sechs Monate zwischen Diagnosestellung und Therapie das Langzeitergebnis nicht ungünstig zu beeinflussen scheint.

Diese Arbeit fügt sich nahtlos in die bestehende Literatur ein, die den Einfluss verschieden langer Zeitintervalle zwischen Diagnose und Therapie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom auf das onkologische Ergebnis untersucht. Zwei Beispiele seien hier aufgeführt.

- Graefen et. al. untersuchten 2005 an 795 Patienten, die in den Jahren 1992-2000 in der Urologischen Klinik des UKE operiert wurden den Zusammenhang zwischen Zeitraum von Diagnose zu Therapiebeginn und biochemischem Rezidiv, definiert als PSA-Wert  $\geq 0,1$  ng/ml. In multivariater Cox-regression fand sich erwartungsgemäß ein signifikanter Zusammenhang von präoperativem PSA-Wert, klinischem Stadium oder Biopsie-Gleason-Grad (alle  $p < 0,001$ ), aber nicht für die Länge des Intervalls von Diagnose zu OP-Termin für die Gesamtkohorte, die allerdings zu einem erheblichen Teil Patienten enthielt, die als Niedrigrisikopatienten zu klassifizieren wären (PSA  $< 10$ : 57,4 %; BX-Gleason  $\leq 6$ : 59,6 %; klinisches Stadium T1c: 49,7 %). Die Subanalyse der Patientengruppe mit aggressiven PCa

(hier definiert als Bx-Gleason Grad  $\geq 7$ ) in Zeitintervalle  $< 30$  vs.  $> 70$  Tage zwischen Biopsie und OP zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang mit einem biochemischen Rezidiv.

- Aas et. al. untersuchten an einem Kollektiv von 5.163 Männern des Norwegischen Krebsregisters der Jahre 2001-2010 die prostatakarzinomspezifische Mortalität, biochemische Rezidivfreiheit und Gesamtmortalität in Diagnose-zu-RP-Intervallen von 0-60, 61-90, 91-120 und 121-180 Tagen in vier PCa-Risikokategorien (Niedrigrisiko, Intermediäres Risiko, Hochrisiko-lokalisiert und Hochrisiko-lokal fortgeschritten). Auch hier zeigte sich nach fast acht Jahren Nachsorge kein Zusammenhang zwischen Diagnose-zu-RP-Intervallen und prostatakarzinomspezifischer Mortalität, ungünstigen pathohistologischen Befunden oder biochemischer Rezidivfreiheit in intermediären und beiden Hochrisikogruppen. In der Niedrigrisikogruppe fand sich zwar ein signifikanter Zusammenhang, allerdings wurde dieser bei sehr niedriger Fallzahl als nicht valide eingestuft.

Aus den genannten Studien kann zusammengefasst gesagt werden, dass, unabhängig von der Risikoklassifizierung, ein Intervall zwischen Diagnose und Therapie von weniger als 6 Monaten die relevanten Endpunkte (biochemische Rezidivfreiheit, PCa-Spezifische Mortalität, metastasenfrees Überleben) nicht ungünstig zu beeinflussen scheint. Somit können zum einen sehr eng getaktete Behandlungspfade als überambitioniert gelten, zum anderen kann den betroffenen Patienten, wie den behandelnden Ärzten die Sicherheit vermittelt werden, dass für ausführliche Beratung bezüglich möglicher Therapiealternativen, aber auch für gegebenenfalls vor Behandlung durchzuführende Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten, oder/und optimale Therapieplanung, etwa durch erweiterte Bildgebung ein Zeitraum  $< 6$  Monaten sicher erscheint. Diese Priorisierung reflektiert die Versorgungsqualität des klinisch lokalisierten PCs sicher besser als eine alleinige Befolgung kurzer Zeitvorgaben.

## Literaturverzeichnis

1. Reasonable Delay of Surgical Treatment in Men with Localized Prostate Cancer - Impact on Prognosis? Graefen et al; European Urology 47 (2005) 756–760
2. Is time from diagnosis to radical prostatectomy associated with oncological outcomes? Aas et al, World Journal of Urology (2018) <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2570-6>

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Alexander Haese](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)