

## Aktive Überwachung beim Prostatakarzinom: Prognose nach späterer Operation

Godtman RA et al. Long-Term Outcomes after Deferred Radical Prostatectomy in Men Initially Treated with Active Surveillance. J Urol 2018; 200: 779 – 785

**Die Strategie der aktiven Überwachung beim Prostatakarzinom hat das Ziel, eine Übertherapie von Niedrigrisikotumoren zu vermeiden. Durch den Therapieaufschub darf den Betroffenen allerdings kein Prognosenachteil entstehen. Eine entsprechende Patientenselektion sowie sichere Managementprotokolle sind daher wichtig. Schwedische Wissenschaftler berichten das Langzeitoutcome von Prostatakarzinompatienten mit verzögerter operativer Therapie.**

Sie werteten die Daten von 132 Männern aus, bei welchen seit Mitte der 1990er Jahre im Rahmen einer PSA-Screeningstudie (Göteborg Randomized Population based PC Screening Trial) ein Prostatakarzinom diagnostiziert worden war. Alle Patienten hatten sich zunächst für eine aktive Tumorüberwachung entschieden, waren aber im weiteren Verlauf (zwischen 1995 und 2014) mittels radikaler Prostatektomie behandelt worden. Die Aktive Überwachung umfasste regelmäßige klinische Untersuchungen mit Wiederholungsbiopsien sowie die regelmäßige PSA-Bestimmung. Indikationen zur chirurgischen Therapie waren ein PSA-Progress, ein Upgrading bzw. ein Upstaging des Tumors sowie der Wunsch des Patienten. Als primären Studienendpunkt definierten die Wissenschaftler eine ungünstige postoperative Tumorphistologie (Gleason Score >3+4, extraprostatiche Tumorausdehnung, positive Schnittränder, Invasion in die Seminalbläschen, Lymphknotenbefall). Ferner untersuchten die, wie häufig der Indextumor der radikalen Prostatektomie in den während der Phase der aktiven Überwachung entnommenen Gewebeproben nicht erfasst worden war und

berechneten das PSA-rezidivfreie Überleben nach dem chirurgischen Eingriff.

### Ergebnisse

Im Median vergingen 1,9 Jahre zwischen der Tumordiagnose und der Operation. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach dem Eingriff betrug 10,9 und nach der Diagnosestellung 13,9 Jahre. Während der aktiven Überwachung erhielten die Männer im Mittel eine Wiederholungsbiopsie, in 20% der Fälle erfolgte jedoch keine erneute Probenentnahme. Der häufigsten Gründe für die Einleitung der operativen Therapie stellten die Größenzunahme des Tumors sowie die Verschlechterung des Gleason Score dar. Bei 52 Patienten (39%) stellten die Forscher bei der histopathologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate mindestens eine prognostisch ungünstige Tumoreigenschaft fest. Das 10-Jahres-Überleben ohne PSA-Rezidiv betrug im Studienkollektiv 79,5%. Bei 38 Männern (29%) war der Indextumor nicht durch die Biopsieentnahmen erfasst worden, das heißt der biopsierte und der operativ entfernte Tumor waren nicht identisch. Mit der letzten präoperativen Biopsie war in 22 von 105 Fällen (21%) der Indextumor nicht erfasst worden. Alle Patienten des Studienkollektivs waren am Ende der Nachbeobachtungszeit ohne Fernmetastasen am Leben.

#### FAZIT

Bei einem beträchtlichen Teil der mittels aktiver Überwachung geführten Prostatakarzinom-Studienpatienten, so die Autoren, fand sich bei der späteren Prostatektomie eine ungünstige Tumorphistologie. Ferner wurde der Indextumor in vielen Fällen weder von der diagnostischen Biopsie noch im Rahmen der Wiederholungsbiopsien erfasst. Um jedem Betroffenen die optimale Behandlungsstrategie zukommen lassen zu können, müssen sowohl die Risikoklassifikation als auch die Überwachungsprotokolle optimiert werden.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

## Studien-Kommentar

Wir Urologen müssen uns der nicht abreißen lassen Debatte um die „Schädlichkeit“ der PSA-Früherkennung kritisch stellen [1]. Eine Ausweitung der PSA Testung führt nachgewiesen zur Diagnose von Patienten mit klinisch indolenten Tumoren und konsekutiver Übertherapie [2].

Die Active Surveillance (AS) ist derzeit unsere vielversprechendste Antwort auf die berechtigten Kritiken der PSA-basierten Früherkennung. Jedoch wird ein AS derzeit nur bei einem Bruchteil der primär geeigneten Patienten initiiert und viele brechen die AS anschließend bereits nach kurzer Zeit wieder ab. Die vorliegende Studie fasst das Dilemma der AS anhand der präsentierten Daten sehr gut zusammen [3]. Als relevantester Faktor für einen AS-Abbruch wird eine unzureichende Selektion der geeigneten Patienten identifiziert. Belegt wird diese Aussage mit Diskrepanzen zwischen den initialen Biopsien und späteren Kontrollbiopsien, sowie den Biopsien und dem endgültigen Prostatektomiepräparat. Tumore werden also in den Biopsien unterschätzt. Neue Entwicklungen in der Diagnostik, wie bessere Bildgebung mit multiparametrischen MRT's und genauere Klassifizierung der Tumore mit genetischen Tests, sind hier vielversprechende und bereits in Anwendung, bzw. in Entwicklung befindliche Lösungen.

Die Studie weist exemplarisch auf ein systememinentes Problem prospektiver Studien beim Prostatakarzinom hin, die zur Erreichung der beobachteten Endpunkte lange Nachbeobachtungsintervalle benötigen. Patienten wurden zwischen 1995 und 2014 in ein AS Programm integriert und nachbeobachtet. Die benötigte Nachbeobachtungszeit um „harte“ Endpunkt wie Metastasierung oder krebsspezifisches Überleben in dieser Kohorte statistisch robust zu adressieren beträgt sicherlich 10–15 Jahre. Was hat sich seit 1995 in der Diagnostik des Prostatakarzinoms alles verändert? Die Studie zeigt, dass Indextumoren in der zentralen- oder anterioren Zone mit der konventionellen Biopsie häufig nicht getroffen wurde. Solche Tu-

moren zu finden ist die belegte Stärke der modernen MRT gesteuerten Biopsien, die heute häufig bereits vor der Erstbiopsie durchgeführt wird. Ist die Konsequenz nun also, neue, prospektive Studien zu planen, welche den potentiellen Zusatznutzen der neuen Biopsie Methoden belegen? Das Resultat würde uns in 10 Jahren lediglich einen Blick in die Medizinhistorie erlauben, heute jedoch nicht weiterbringen.

Die rasante Entwicklung in der Onkologie überholt unsere prospektiven Studien immer schneller! Das müssen wir akzeptieren und pragmatischere sowie flexiblere Methoden, wie z. B. populationsbasierte Plattformstudien mit adaptivem Design zur Evidenzsynthese, anwenden [4]. Die STAMPEEDE Studie ist ein gutes Beispiel für moderne Studiendesigns. Noch flexibler müssen wir in personalisierten, Biomarker- oder Bildgebung gesteuerten Therapiekonzepten werden, bei denen es keine klassischen Kontrollgruppen oder Randomisierungen mehr geben kann. Das erfordert aber zunächst ein fundamentales Umdenken bei vielen „Entscheidern“.

[4] Lange S, Sauerland S, Lauterberg J et al. The range and scientific value of randomized trials – part 24 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 635 – 640

## Autorinnen/Autoren

---



**Prof. Dr. med. Thorsten Schlomm**, Klinik für Urologie, Charité Universitätsmedizin

## Literatur

---

- [1] Gegendarstellung zu: PSA-Screening. Möglicher Nutzen und Schaden von N. Keller, M. Jenny, G. Gigerenzer, R. Ablin, Stephan C, Schlomm T, Jung K. Urologe A. 2018. doi: 10.1007/s00120-018-0697-0
- [2] Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol 2014; 65:1046 – 1055
- [3] Godtman RA, Schafferer M, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-Term Outcomes after Deferred Radical Prostatectomy in Men Initially Treated with Active Surveillance. J Urol 2018; 200:779 – 785