

Urologische Behandlung bei lokalisiertem Prostatakarzinom

Die Bedeutung der aktiven Überwachung in der Schweiz

Christophe E. Iselin, Franz Recker, George Thalmann, Kurt Lehmann, Tullio Sulser, Peter Spörri, Patrice Jichlinski, Guido Tenti, Ronald Bräutigam, Agostino Mattei, Thomas Sautter, Hans-Peter Schmid

Einleitung

Obgleich Prostatakarzinome die beim Mann am häufigsten vorkommende solide Tumorart sind, gehören sie durch ihre relative Harmlosigkeit nicht zu den Neoplasien mit der höchsten Sterblichkeit [1]. Ihre Biologie ist jedoch variabel, und auch wenn einige Prostatakrebsarten erwiesenermassen sehr aggressiv sein können, ist ein bedeutender Anteil der Tumoren nicht lebensbedrohlich und erfordert demzufolge nicht zwingend eine kurative Behandlung. Demzufolge sterben zahlreiche Männer mit, jedoch nicht an Prostatakrebs. Aufgrund dessen werden bestimmte, lokal bereits ziemlich weit fortgeschrittene Prostatatumoren seit mehreren Jahren lediglich klinisch überwacht («watchful waiting»), da sie kaum Auswirkungen auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität haben.

Bis Ende der 80er Jahre war dieses Vorgehen relativ leicht zu rechtfertigen, da zu jener Zeit über die Hälfte der Karzinome in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde und somit eine Heilung unwahrscheinlicher war. Seit ca. zwanzig Jahren wurde das abwartende Vorgehen jedoch durch die zunehmende Anwendung von PSA-Tests, die geringere Invasivität und bessere Wirksamkeit der kurativen Behandlungen sowie die steigende Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung zunehmend in Frage gestellt. Immer mehr Prostatatumoren wurden in einem lokalisierten Stadium entdeckt, in dem eine kurative Behandlung möglich war. Daher geht es seitdem vornehmlich darum, harmlose Tumoren zu identifizieren, die keiner kurativen Behandlung, sondern lediglich einer aufmerksamen Überwachung bedürfen, da sich die Urologen nun beständig in einem Dilemma in Bezug auf die Frage «to treat or not to treat?» befinden.

Dies hat bei potenziell heilbaren Tumoren zu einer Weiterentwicklung der einfachen Überwachung zu einem neuen Betreuungskonzept, der *aktiven Überwachung* («active surveillance», AS), geführt. Anhand strenger Protokolle wurde an mehreren Patientenkohorten mit biologisch wenig aggressiven Tumoren nachgewiesen, dass auf diese Weise in einem Zeitraum von zehn Jahren zwei Dritteln der Patienten eine kura-



tive Behandlung erspart werden konnte [2, 3]. Zudem wurde die Notwendigkeit, lokalisierte Tumoren ohne Behandlungsbedarf zu identifizieren, durch den infolge der zwei grossen Massenscreeningstudien PLCO [5] und ERSPC [6] aufkommenden Begriff der Überbehandlung [4] noch untermauert.

Im Bewusstsein des nuancierten Vorgehens bei der Indikationsstellung für eine kurative Behandlung hat die *Schweizerische Gesellschaft für Urologie* zum einen die aktive Überwachung gefördert und zum anderen eine Bestandsaufnahme ihrer Anwendung in der Praxis bei lokalisierten Prostatakarzinomen in öffentlichen Schweizer Gesundheitseinrichtungen durchgeführt. Dazu wurden von elf Urologieabteilungen bestimmte Daten des prospektiven Überwachungsprogramms von insgesamt über 1000 seit mehreren Jahren überwachten Patienten übermittelt.

Der nachfolgende Artikel geht auf die Praxis der aktiven Überwachung von lokalisiertem Prostatakrebs durch die in Schweizer Spitälern tätigen Urologen ein.

Der Beginn der aktiven Überwachung

Die aktive Überwachung begann vor ca. einem Vierteljahrhundert in den Urologieabteilungen der westlichen Universitätsspitäler sehr informell und mit verschiedenen Selektionskriterien. Aus der Patientengruppe, für die lediglich eine «einfache» Überwachung (d.h. eine konservative bis palliative Versorgung) in Frage kam [7], kristallisierte sich nach und nach eine Subgruppe heraus, für die eine kurative Behandlung aufgrund einer Lebenserwartung von zehn oder mehr Jahren realistisch erschien und deren Tumoren einerseits biologisch wenig aggressiv und andererseits lokalisiert waren. Diese Kriterien führten zur Identifikation einer Patientensubgruppe, für die ein «gewappnetes» Abwarten in Frage kam.

Nach und nach wurden die Einschlusskriterien für diese Subgruppe, insbesondere durch bestimmte neue Klassifikationen [8] sowie prospektive Protokolle der Pioniere auf diesem Gebiet [9, 10], immer präziser. Letztere bildeten die Grundlagen für immer genauere Einschlusskriterien, anhand deren spitalinterne, von den lokalen Ethikkommissionen genehmigte AS-Protokolle erstellt werden konnten. Ein Beispiel für diese Kriterien finden Sie in Tabelle 1. Neben den Einschlusskriterien (Tab. 1a) werden dort die Überwachungs- sowie die Diagnoseparameter für eine signifikante Progression aufgeführt, die für die Indikation einer kurativen Behandlung ausschlaggebend sind (Tab. 1b).

Im Jahr 2010 setzte sich die *Schweizerische Gesellschaft für Urologie* zum Ziel, die aktive Überwachung bei lokalisiertem Prostatakrebs zu fördern und zu koordinieren. Infolgedessen wurden ein prospektives und retrospektives Verzeichnis erstellt, um darin Patienten aufzunehmen, für die ein solches Vorgehen gemäss den definierten Einschlusskriterien in Frage kam. Das retrospektive Verzeichnis diente vor allem dazu, die im letzten Jahrzehnt eingeschlossenen Patienten entsprechend den epidemiologischen Kriterien wie Alter, Serum-PSA-Wert, klinischem Stadium, Gleason-Score bei der Biopsie zu Studieneinschluss und Zahl der positiven Biopsiezylinder zu kategorisieren. Die Ein-

schlusskriterien unterschieden sich zwischen den einzelnen Zentren in geringem Masse, gemäss den in Tabelle 1a und 1b beschriebenen zulässigen Abweichungen.

Die Erfassung der aktiven Überwachung in den Urologieabteilungen öffentlicher Schweizer Spitäler

Elf Abteilungen stimmten einer Übermittlung der wichtigsten Daten ihrer aktiv überwachten Patientenkohorte zu, darunter sieben Abteilungen, die keinem Universitätsspital angehörten und zwei in der Westschweiz. *Insgesamt wurden 1049 Patienten erfasst, die innerhalb der letzten zehn Jahre in den verschiedenen Urologieabteilungen überwacht worden waren. Von diesen sind heute 785 in einer Datenbank eingetragen.* Nachdem einige Patienten aufgrund von Alter (>75 Jahre), Gleason-Score (≥ 7 [4+3]) und PSA-Wert (>15 ng/ml) ausgeschlossen wurden, konnten die Daten der 436 bis 659 restlichen Patienten analysiert werden. Bei diesen wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben sowie die Häufigkeitsverteilung in einem Histogramm dargestellt.

Ihr mittleres Alter betrug $64,3 \pm 7$ Jahre ($n = 566$), wobei die Mehrheit (52%) 62–70 Jahre alt war. Ihr PSA-Wert im Blut betrug im Mittel $6 \pm 3,5$ ng/ml ($n = 659$) mit 3–7 ng/ml bei der Mehrheit (56%). 7% der Patienten waren übrigens mit einem höheren PSA-Wert (≤ 15 ng/ml), der über der Obergrenze (≤ 10 ng/ml; Tab. 1a) lag, eingeschlossen worden, da ihr Tumorrisiko anhand der anderen Parameter als gering eingestuft wurde. Wie erwartet, wiesen die meisten Patienten (81%) einen Gleason-Score von 6 auf, der ebenfalls dem Mittelwert entsprach ($6 \pm 0,6$; $n = 572$). 11% der Patienten waren zudem mit einem höheren PSA-Wert (≤ 15 ng/ml), der ebenfalls über der Obergrenze (≤ 10 ng/ml; Tab. 1a) lag, eingeschlossen

Tabelle 1a: AS-Protokoll: primäre Einschlusskriterien.

Primäre Einschlusskriterien
Einverständniserklärung des Patienten
Lebenserwartung von ≥ 10 Jahren
Alter von ≤ 75 Jahren
Klinisches Stadium von $\leq cT2a$
PSA-Wert von ≤ 10 ng/ml*
Gleason-Score = 6**

* ≤ 15 ng/ml bei Zutreffen aller anderen Kriterien

** ≤ 7 (3+4) bei Zutreffen aller anderen Kriterien

Tabelle 1b: AS-Protokoll: Überwachungskriterien und Kriterien für die Indikation einer kurativen Behandlung.

Überwachungsschema
Bestätigungsbiopsie innerhalb von zwölf Monaten nach Einschluss
PSA-Wert-Bestimmung und rektale Untersuchung alle sechs Monate
Weitere Biopsien: alle drei bis vier Jahre und/oder entsprechend der Entwicklung des PSA-Werts und der Ergebnisse der rektalen Untersuchung
Indikationskriterien → kurative Behandlung (bei Lebenserwartung von ≥ 10 Jahren)
PSA-Verdoppelungszeit von < 3 Jahren
Gleason-Score-Progression bei der Biopsie ≥ 7 (3+4)
Klinische Progression cT2b–cT3
Wunsch des Patienten

Korrespondenz:
 Prof. Christophe E. Iselin
 Médecin-chef,
 Service d'Urologie
 Médecin responsable, Centre
 du Cancer de la Prostate
 Hôpitaux Univ. de Genève
 Rue Gabrielle Perret-Gentil
 CH-1211 Genève 14
 christophe.iselin[at]
 hcuge.ch

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der aktiven Überwachung.

Vorteile der aktiven Überwachung
Minimalinvasive Behandlung
Geringeres Nebenwirkungsrisiko als bei kurativen Behandlungen
Deutliche Verringerung der Zahl der überbehandelten Patienten
Nachteile der aktiven Überwachung
Häufigkeit der Kontrollen
Infektiöse Komplikationen nach den Biopsien
Selektionskriterien noch nicht vollkommen zuverlässig
Bestehender Tumor → für einige Patienten eine psychische Belastung

worden, da auch ihr Tumorrisiko anhand der anderen Parameter als gering eingestuft wurde. Der Mittelwert der Biopsiezylinder mit Tumoranteilen betrug $2,1 \pm 2,2$ ($n = 436$), wobei über $\frac{3}{4}$ der Patienten einen bzw. zwei positive Biopsiezylinder aufwiesen.

Welche Zukunft hat die aktive Überwachung?

Mit dem Einbezug der Tumorbiologie und des Patienten-hintergrunds hat das nuancierte Vorgehen den Weg für eine weniger invasive und individuellere urologische Behandlung geebnet. Die Resultate der Entwicklung der oben beschriebenen Patientenkohorte wurden bis dato noch nicht zusammengefasst. Dennoch ist bereits jetzt davon auszugehen, dass sie wahrscheinlich denen der Pioniere entsprechen [2, 3], das heisst, dass nach zehnjähriger Überwachung bei über 60% der Patienten keine kurative Behandlung erfolgt und lediglich weni-

ger als 2% an Prostatakrebs verstorben sein dürften. Die grosse Herausforderung bei der aktiven Überwachung besteht in der Verbesserung der Selektionskriterien, um den Anteil des Patientendrittels, dessen Tumorentwicklung während der Überwachungsphase voranschreitet und schlussendlich einer kurativen Behandlung in Form einer radikalen Prostatektomie, einer fokalen (*high intensity focused ultrasound*, HIFU) Behandlung oder Strahlentherapie bedarf, noch stärker zu reduzieren. Daher muss die aktive Überwachung von lokalisiertem Prostatakrebs nach einem strengen Protokoll erfolgen, wovon in fortgeschrittenem Alter und bei bestimmten Komorbiditäten natürlich abgewichen werden darf. Bei der aktiven Langzeitüberwachung von Prostatakrebs kommt dem Multi-Parameter-MRT eine entscheidende Bedeutung zu, da auf diese Weise bei entsprechender Qualität die Häufigkeit der Kontrollprostatabiopsien verringert werden kann, die für eine gute Überwachung entscheidend sind. Dennoch gehört das MRT aufgrund seiner Verfügbarkeit und stark variierenden Qualität noch nicht *stricto sensu* zu den formellen Einschlusskriterien. Der Serum-PSA-Wert bleibt hingegen ein Hauptparameter bei der aktiven Überwachung und darf nicht durch die Verschreibung von 5-alpha-Reduktasehemmern wie Finasterid oder Dutasterid künstlich verändert werden.

Zu den Nachteilen der aktiven Überwachung (Tab. 2) zählen hingegen die strikten Kontrollen. Aufgrund der Häufigkeit und Regelmässigkeit der Kontrolluntersuchungen ist der Einschluss in ein AS-Protokoll natürlich mit einer gewissen Verpflichtung verbunden, was erklärt, warum ein erheblicher Anteil der Patienten im Laufe der zehn Jahre ausscheidet. Auch hat ein Gross-teil der Patienten unter Umständen aufgrund von Unsicherheit und Ängsten Probleme mit der nicht sofort eingeleiteten Krebsbehandlung [11]. Je nach Intensität dieser Gefühle kann bei ihnen eine vornehmlich psychologische Behandlung erforderlich sein, die in einem multidisziplinären Prostatakrebszentrum erfolgen und optimal koordiniert werden sollte, in dem gleichzeitig die umfassende Überwachung gemäss AS-Protokoll gewährleistet ist [12, 13]. Für andere Patienten, denen es vor allem wichtig ist, ihre Lebensqualität vom Zeitpunkt vor der Diagnosestellung zu erhalten, ist die aktive Überwachung hingegen eine willkommene Gelegenheit für verantwortungsvolle therapeutische Freiheit.

Titelbild

© Myrabella | Wikimedia Commons

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

Prostatakrebs ist die bei Männern am häufigsten diagnostizierte Tumorart, steht jedoch durch ihre geringe Aggressivität nicht an erster Stelle der durch Neoplasien bedingten Todesfälle. Demzufolge sterben zahlreiche Männer mit, jedoch nicht an Prostatakrebs.

Dies ist der Urologenfachwelt bereits seit langer Zeit bewusst. Folglich ist es üblich, nicht bei jedem lokalisierten Tumor die Indikation für eine kurative Behandlung zu stellen. In den letzten 20 Jahren hat die zunehmende Anwendung von PSA-Tests jedoch zur häufigeren Diagnose von Prostata-neoplasien im lokalisierten Stadium geführt.

In den letzten zehn Jahren konnten anhand verschiedener überwachter Patientenkollektive Subpopulationen genauer eingegrenzt werden, deren Prostatakarzinom für ein konservatives Vorgehen in Form von aktiver Überwachung (*active surveillance*) geeignet ist, wobei vor allem darauf geachtet wird, dass in Bezug auf das prostatakrebspezifische Überleben kein Risiko besteht.

Literatur / Références

1. Abouassaly R, Thompson IM, Platz, EA & Klein EA. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Chapter 95, pp 2704-2725, in Campbell-Walsh Urology 10th edition 2012, Elsevier Saunders.
2. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S & al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (3): 272-277.
3. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A & al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013; 63(4): 597-603.
4. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL & al. *J Urol* 2013;190(2):419-26. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buis SS, Chia D, Church TR & al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 (2): 125-132.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V & al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384 (9959): 2027-35.
7. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997 ; 12;277(6):467-71.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280: 969–974.
9. Klotz LH, Choo R, Morton G, Danjoux C. Expectant management with selective delayed intervention for favorable-risk prostate cancer. *Can J Urol* 2002 ; Suppl 1 : 2-7.
10. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol.* 2001; 40(5): 488-94.
11. Kazer MW, Psutka SP, Latini DM, Bailey Jr DE. Psychosocial aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol* 2013 ; 23: 273–277.
12. Wirth GJ, Zilli T, Roth A, Amram ML, Biton C, Iselin. Création du Centre du cancer de la prostate des HUG. *Rev Med Suisse* 2014 ; 10 : 2302-05.
13. Lien Internet : https://www.youtube.com/watch?v=EvZwcGnnLFY&list=P_L9CZabk3nD4HdWQ-kiyx2co7xOZHEmdbM&index=19.