

Prostatakarzinom: Langzeitprognose bei aktiver Überwachung

Maggi M et al. The Long-Term Risks of Metastases in Men on Active Surveillance for Early Stage Prostate Cancer. *J Urol* 2020; 204: 1222–1228. doi:10.1097/JU.0000000000001313

Männer mit einem Niedrigrisiko-Prostatakarzinom sowie ausgewählte Patienten mit intermediärem Risiko eignen sich für eine aktive Überwachung. Mit welcher langfristigen onkologischen Prognose diese Strategie einhergeht, das heißt, wie häufig Metastasen und tumorbedingte Todesfälle auftreten, und welche klinischen Faktoren diesbezüglich prädisponieren, untersuchte nun ein Team US-amerikanischer und italienischer Forscherinnen und Forscher.

Sie werten die Daten von 1450 Patienten aus, die zwischen 1990 und 2018 an der University of California in San Francisco aufgrund eines Prostatakarzinoms mit niedrigem oder intermediärem Risiko (Stadium cT1–2, PSA-Wert <20 ng/ml, Biopsie Grade Group/GG 1 oder 2) mittels aktiver Überwachung betreut worden waren. Gemäß der klinischen Charakteristika sowie der PSA-Dichte bildeten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler 3 Patientengruppen:

- GG 1 und PSA-Dichte < 15 ng/ml/cm³ (57%)
- GG 1 und PSA-Dichte ≥ 15 ng/ml/cm³ (32%)
- GG 2 und jegliche PSA-Dichte (10%).

Als primären Studienendpunkt definieren sie das mittels Bildgebung (CT, MRT, PET, Knochenszintigrafie) bzw. im Rahmen der Prostatektomie diagnostizierte metastasierte Prostatakarzinom. Ferner berechneten sie unter anderem das Gesamt- sowie das Prostatakarzinom-spezifische Überleben.

Ergebnisse

Die Studienpatienten waren zum Diagnosezeitpunkt im Median 62 Jahre alt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 77 Monate – 266 Männer (19%) wurden über 10 bis 15 Jahre und 58 (4%) länger

als 15 Jahre nachbeobachtet. 15 Patienten erlitten eine Metastasierung, wobei es sich dabei überwiegend um isolierte Lymphknotenfiliae handelte. Im Median vergingen bis zur Metastasierung 62 Monate. Die Rate der nach 7 Jahren metastasenfrem überlebenden Männer betrug 99%. Die Männer mit einem GG2-Tumor hatten im Vergleich zu den Patienten der beiden anderen Kategorien ein signifikant geringeres 7-Jahres metastasenfrees Überleben. Die multivariate Analyse ergab: Eine GG2-Konstellation zum Diagnosezeitpunkt (Hazard Ratio 19,8; 95%-KI 4,9–79,3), die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (Hazard Ratio 1,4; 95%-KI 1,1–1,7) sowie mittels multiparametrischer MRT als Grad 4–5 eingestufte Läsionen (Hazard Ratio 8,5; 95%-KI 2,2–33,1) stellten signifikante Risikofaktoren für eine Metastasierung dar. Insgesamt 64 Männer verstarben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 84 Monaten, wobei es sich in 4 Fällen um Prostatakarzinom-spezifische Todesfälle handelte. Das 7-Jahres-Gesamtüberleben betrug 97% und das 7-Jahres Prostatakarzinom-spezifische Überleben >99%.

FAZIT

Insgesamt geht die aktive Überwachung beim Prostatakarzinom mit einer günstigen Langzeitprognose einher, schlussfolgern die Autorinnen und Autoren: Metastasen und tumorbedingte Todesfälle sind selten. Bei der Beratung der Betroffenen und der Entscheidung zu einem abwartenden Vorgehen sollte allerdings berücksichtigt werden, dass das Metastasierungsrisiko vom Gleason-Grad, der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit sowie dem Befund der multiparametrischen MRT abhängt.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

Kommentar

Die aktive Überwachung (Active Surveillance=AS) ist mittlerweile eine anerkannte Behandlungsoption für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (PCa) und niedriger Risikokonstellation (≤cT2, Gleason grade=GG 1, Prostata-

spezifisches Antigen=PSA<10 ng/ml). Während bspw. aus skandinavischen Ländern über eine Anwendung der AS von bis zu 74% berichtet wird [1] ist man in Deutschland zurückhaltender. Aus den Jahresberichten der durch die Deutsche Krebsgesellschaft zertifizierten Prostatakrebszentren geht hervor, dass im Kennzahlenjahr 2017 lediglich 24% der PCa Patienten mit niedrigem Risiko auch aktiv überwacht wurden [2].

Das in der vorgestellten Studie von Maggi et al. [3] angegebene karzinom-spezifische und metastasenfrees Überleben von >99% und 97% innerhalb von 7 Jahren überrascht nicht und bestätigt lediglich die durch zahlreiche Studien bereits belegte sichere Anwendbarkeit der AS [4]. Hervorzuheben ist die hohe Anzahl an Studienteilnehmern (n=1450) und die relativ lange Beobachtungszeit, in der 23% der Studienteilnehmer mehr als 10 Jahre beobachtet wurden. Gerade für Tumoren mit langsamer Progression sind solche Langzeitdaten wichtig, um Wirksamkeitsunterschiede im Vergleich zu invasiven Therapie aufzudecken oder zu widerlegen.

Von besonderem Interesse sind die Patienten, die die vom Studienzentrum (University of California, San Francisco) vorgegebenen AS-Einschlusskriterien nicht erfüllten: 147 Patienten mit GG2 und 471 Patienten mit GG1 + PSA Dichte ≥ 15 ng/ml/cm³. Diese Patienten zeigten gegenüber den Patienten mit GG1 + PSA Dichte < 0,15 ng/ml/cm³ im Hinblick auf das metastasenfrees Überleben nach 7 Jahren nur eine geringe Differenz von 96% bzw. 100% gegenüber 99%, was darauf hindeutet, dass AS auch für manche Männer mit intermediärem Risikoprofil eine Behandlungsoption darstellen kann. Interessanterweise waren die AS-Abbruchraten nach 7 Jahren bei den GG2 Patienten ähnlich denen der Patienten mit GG1 + PSA Dichte ≥ 0,15 ng/ml/cm³ (58% bzw 54%) und damit deutlich höher als bei Patienten mit GG1 + PSA Dichte < 0,15 ng/ml/cm³ (31%). Dies verdeutlicht, dass nicht nur der Gleason grad, sondern auch die relativ einfach zu bestimmende PSA Dichte einen Prädiktor für den weiteren Verlauf darstellen kann.

Weiterhin wurde der Einfluß der Bildgebung mittels multiparametrischer Magnetresonanztomografie (mpMRT) sowie von Biomarkern (Genomic Prostate Score = GPS, OncotypeDx®) untersucht. Obwohl es immer mehr Hinweise für den Nutzen des mpMRT bei der Auswahl und Überwachung von Männern unter AS gibt, existiert bislang kein Konsens über dessen klinische Anwendung. In der vorliegenden Arbeit konnte in der multivariablen Analyse gezeigt werden, dass eine PI-RADS 4 bzw 5 Läsion mit einem mehr als 8-fach höheren Metastasierungsrisiko assoziiert war, was für den deutlichen Zusatznutzen dieser Form der Bildgebung spricht. Der GPS-Test war nicht in der Lage, das Auftreten von Metastasen vorherzusagen, was die Autoren der generell relativ niedrigen Metastasierungsrate zuschreiben.

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass es sich um eine „single center“ Studie aus einer universitären Einrichtung handelt. Da die AS in der „realen Welt“ hauptsächlich durch niedergelassene Urologen durchgeführt wird, stellt sich stets die Frage der Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Versorgungsalltag. Dennoch sind solche klinischen Studien wichtig, da sie Behandlungsergebnisse aufzeigen, die später durch die Versorgungsforschung überprüft werden können.

An dieser Stelle wäre die HAROW Studie zu nennen, welche die erste und bislang einzige prospektiv erhobene deutsche AS-Kohorte darstellt [5]. Von über 130 meist niedergelassenen Urologen/innen wurden insgesamt 468 Männer mit lokal begrenztem PCa in dieser nicht interventionellen Versorgungsforschungsstudie aktiv überwacht. Die guten Ergebnisse aus den zahlreichen klinischen AS-Studien konnten sich hier bestätigen: nach einer mittleren Beobachtungszeit von 92 Monaten waren 97,9% der Männer metastasenfrei, kein Patient verstarb an einem PCa. Patienten mit intermediärem Risiko hatten kein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung, allerdings wechselten diese, ähnlich wie in der Studie von Maggi et al. auch hier signifikant häufiger zu einer invasiven Therapie als Patienten mit niedrigem Risiko (65% vs 52%).

Autorinnen/Autoren



Priv.-Doz. Dr. med. Jan Herden, Urologische Partnerschaft Köln – PAN Klinik am Neumarkt, Prostatazentrum Köln (URO-Cert®), Köln

Literatur

- [1] Loeb S, Folkvaljon Y, Curnyn C et al. Uptake of Active Surveillance for Very-Low-Risk Prostate Cancer in Sweden. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 1393 – 1398. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3600. PMID: 27768168; PMCID: PMC5559339.
- [2] https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/06/pz_jahresbericht-2019-A1_190620.pdf?v=24653154 (Zugegriffen: 25. November 2020)
- [3] Maggi M, Cowan JE, Fasulo V et al. The Long-Term Risks of Metastases in Men on Active Surveillance for Early Stage Prostate Cancer. *J Urol.* 2020; 204: 1222 – 1228. doi: 10.1097/JU.0000000000001313. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33157570.
- [4] Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol.* 2018; 7: 83 – 97. doi: 10.21037/tau.2017.12.24. PMID: 29594023; PMCID: PMC5861285.
- [5] Herden J, Schwarte A, Werner T et al. Long-term outcomes of active surveillance for clinically localized prostate cancer in a community-based setting: results from a prospective non-interventional study. *World J Urol.* 2020. doi: 10.1007/s00345-020-03471-x. Epub ahead of print. PMID: 33000341.