

Stand der Active Surveillance im Jahr 2016

Von Ralf-Rainer Damm, Web-Redakteur und Hotline-Berater des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.

Vorbemerkung

Dies ist eine Aktualisierung meines Beitrags „Wo stehen die Patienten und ihre Ärzte im Jahr 2014 mit der Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance)?“ aus dem BPS Magazin 1/2014, S. 17 bzw. dessen herunterladbarer Langfassung (http://www.prostatakrebs-bps.de/images/pdf/medizinisches/aufsaeetze/AS-Konferenz_Amsterdam_2014.pdf).

Im Februar wurde in Mailand die nunmehr dritte „Internationale Konferenz zur Active Surveillance für das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom“ abgehalten, an der ich als Vertreter des BPS mit Beobachterstatus teilnahm.

1. Der Movember Global Action Plan 3 (GAP3)

Es lagen bisher nicht sehr viele Daten zum Langzeitverlauf der Active-Surveillance- (AS-) Strategie bei Patienten vor. Die Movember Foundation hat darum vor einiger Zeit einen „Global Action Plan 3“ ins Leben gerufen, um hier eine breitere Datenbasis zu gewinnen. Dazu wurde eine Zwei-Phasen-Studie entworfen:

Phase 1 besteht darin, eine globale Datenbasis überhaupt erstmalig zu erstellen, in der die derzeit verfügbaren klinischen, biologischen (Stanzproben), bildgebenden und Biomarker-Daten zusammengetragen werden. Zur Zeit sind darin die Daten von 10.833 Patienten erfasst.

In **Phase 2** soll eine abgestimmte Leitlinie zur AS auf der Grundlage der weltweit bereits vorliegenden Leitlinien erstellt werden. In einem weiteren Schritt sollen dann die aus der Datenbasis gewonnenen Ergebnisse statistischer Analysen in die abgestimmte Leitlinie einfließen. Dies soll individualisierte dynamische risikobasierte Modelle mit einschließen.

Als dann soll eine Online-Plattform eingerichtet werden, auf der (wohl nur) Kliniken und Ärzte freien Zugang zu der konsolidierten Leitlinie und den dazugehörigen Informationen haben. Es wird erwartet, dass die Phasen 1 und 2 zusammen etwa 30 Monate benötigen werden. Im Dezember 2015 war mit dem Zusammenlegen der Datenbestände der 19 „Core Centers“ ein erster wichtiger Meilenstein erreicht.

Das Projekt wird in den Niederlanden (Erasmus Medical Center, Rotterdam) koordiniert, in der Startphase nehmen weltweit 19 Institutionen daran teil (dies sind die genannten „Core Centers“), weitere können sich anschließen. Das UK Münster (Prof. Semjonow) ist beteiligt.

Auf der Basis dieses Projekts sollen Kliniker in den Stand versetzt werden, zuverlässig Männer zu identifizieren, die für eine AS-Strategie in Frage kommen, aber auch zu erkennen, wenn die Erkrankung fortschreitet und behandlungsbedürftig wird. In einem Rückkopplungsprozess wird durch die Teilnahme von mehr Männern und längere Verlaufskontrollen wiederum die Datenbasis größer und können vielleicht neue Biomarker erprobt werden, die wiederum zuverlässigere Einschätzungen möglich machen.

Es wird erwartet, dass die abgestimmte Leitlinie im Februar 2017 vorliegen wird.

Schlussfolgerung: Die Kriterien für die Aufnahme/Nichtaufnahme von Patienten in eine AS-Strategie werden mittelfristig immer weiter verfeinert werden.

2. Erweitern der Aufnahmekriterien für die Active Surveillance

Prof. Laurence Klotz von der University of Toronto berichtete von den Ergebnissen einer versuchsweisen Aufnahme von Patienten mit mittlerem Risiko in die AS-Strategie. Mittleres Risiko ist definiert als ein Tumorstadium T2b (der Tumor hat mehr als die Hälfte eines

Prostatalappens befallen) **oder** ein Gleason Score (GS) 7 **oder** ein PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml. 980 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, davon entwickelten trotz engen Monitorings 30 Patienten Metastasen. Von diesen 980 hatten 211 bereits bei der Aufnahme ein mittleres Risiko aufgewiesen. Von diesen 211 Patienten entwickelten 14 (6,6 %) Metastasen, d. h., dass beinahe die Hälfte der metastasierten Fälle auf diese kleinere (21,5 %) Gruppe entfiel. Die mediane Zeit bis zur Metastasierung betrug 8,9 Jahre. Eine PSA-Verdoppelungszeit von unter drei Jahren, ein Gleason Score 7 und drei und mehr positive Stenzen bei der Biopsie waren unabhängige Prädiktoren für eine Metastasierung. Von den Patienten mit einem GS 6 entwickelten nur zwei Metastasen. Ein PSA > 10 ng/ml war nicht mit einem höheren Risiko zu Metastasierung behaftet – ein solcher PSA-Wert wird derzeit in den meisten Leitlinien als Ausschlusskriterium für AS betrachtet.

Prof. Klotz zog die folgende Schlussfolgerung: Eine Vorgehensweise, bei der alle Niedrig-Risiko- und ausgewählte Fälle mit mittlerem Risiko eingeschlossen werden, führt zu einer Mortalitätsrate von 5 % nach 15 Jahren, eine restriktive Vorgehensweise (nur Niedrig-Risiko-Fälle) dagegen zu einer Mortalitätsrate von nur 0,5 % nach 15 Jahren. Jeder bei der initialen Biopsie erkannte Gleason-Grad-4-Anteil erhöht das Risiko auf eine Metastasierung. Eine Beschränkung auf Gleason-Score-6-Fälle allein hätte – unabhängig vom Umfang des Befalls – eine Mortalitätsrate von 2 % nach 15 Jahren zur Folge gehabt.

Ein höheres Krebsvolumen (mehr als zwei positive Stenzen bei der Biopsie) erhöht das Risiko, dass auch noch unerkannte Gleason-Grad-4-Anteile vorhanden sein könnten.

Schlussfolgerung: Gleason-Grad-4-Anteile und ein Tumorstadium >T2a erhöhen zwar das Risiko, an der Erkrankung zu versterben, aber nicht drastisch (5 % nach 15 Jahren). Ein PSA-Wert zwischen 10 und 20 ng/ml erhöht dagegen das Risiko nicht.

3. Können Folgebiopsien durch MRT-Untersuchungen ersetzt werden?

Es ist zu beobachten, dass seit der ersten Internationalen Konferenz zur Active Surveillance für das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, die im Jahr 2012 in Rotterdam stattfand, sich das Thema der Rolle der MRT beim Management von Active-Surveillance-Patienten immer weiter nach vorn geschoben hat. Der Grund dürfte sein, dass die Aussicht auf Folgebiopsien – die erste etwa ein halbes Jahr nach der Diagnose, weitere dann nach jeweils etwa eineinhalb Jahren – viele Männer davon abhält, sich auf das Konzept der AS einzulassen.

Prof. Lawrence Klotz, der „Vater der Active Surveillance“, zeigt sich überzeugt, dass viele der Fälle, bei denen es unter AS einen Progress gegeben hatte, hätten vermieden werden können, wenn die (mp)MRT früher verfügbar gewesen wäre.

Die Diskussion dreht sich jetzt darum, ob die Spezifität¹ der MRT – insbesondere der multiparametrischen MRT (mpMRT) hoch genug ist, um solche Veränderungen in den Krebsherden zu erkennen, die eine Rebiopsie mit erneuter Gleason-Score-Bestimmung angeraten erscheinen lassen. So wurden jetzt diese Fragen aufgeworfen, allerdings noch nicht beantwortet:

1. Woran ist im MRT ein klinisch signifikantes PCa zu erkennen?
2. Wie stellt sich der natürliche (unbeeinflusste) Krankheitsverlauf im MRT dar?
3. Wie stellt sich bei einem PCa im Frühstadium eine klinisch signifikante radiologische Progression dar?

1 Spezifität = ein statistischer Begriff, der die Fähigkeit eines bestimmten Untersuchungsverfahrens angibt, tatsächlich gesunde Patienten auch als gesund zu identifizieren.

Spezifität = (Anzahl richtig negativer)/(Anzahl richtig negativer + falsch positiver Vorhersagen)

4. Kann der Umfang der Überdiagnostik beim Prostatakrebs verringert werden?

Als „überdiagnostiziert“ betrachtet man Fälle, bei denen die Erkrankung, wäre sie nicht durch eine PSA-Messung diagnostiziert worden, für den Patienten zeitlebens keine klinischen Konsequenzen gehabt hätte. Schätzungen dazu, wie häufig so etwas passiert, reichen von 1,7 % bis 67 %. Aus diesen Zahlen für einen individuellen Patienten irgendetwas abzuleiten ist schwierig.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein individueller Patient von der PSA-Messung und einer anschließenden Behandlung profitiert, hängt nicht nur von den Eigenschaften des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose ab, sondern auch von den Lebensumständen des Patienten, z. B. seinem Alter und etwa bestehende Komorbiditäten, die ohnehin die restliche Lebenserwartung einschränken können.

Allgemein glaubt man aber sagen zu können, dass die meisten Fälle einer Überdiagnose bei Männern im Alter ab 60 Jahren geschehen. Um die Überdiagnostik zu verringern, sollte vor einer Biopsie zwingend eine Risikoabschätzung vorgenommen werden und es sollten nur Männer biopsiert werden, bei denen ein hohes Risiko auf das Vorliegen einer lebensbedrohlichen Erkrankung besteht. Nun ist die Charakterisierung für einen „lebensbedrohlichen“ (oder „signifikanten“) Krebs, dass ein Gleason-Grad-4-Anteil vorliegt. Dies zu wissen, setzt aber bisher eine Biopsie voraus, die man ja – wenn möglich – vermeiden will.

Hier richtet sich nun das Interesse auf die (mp)MRT, genetischen Risikofaktoren und das Einbeziehen von Isoformen des PSA wie dem freien PSA und dem -2pro-PSA. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde gezeigt, dass mit mpMRT, verbunden mit einer MRT-kontrollierten Biopsie, verglichen mit den Ergebnissen transrektaler Ultraschalluntersuchungen (TRUS) und ultraschallkontrollierten Biopsien, eine höhere Rate signifikanter Tumoren und eine niedrigere Rate insignifikanter Tumoren detektiert wurden. Dies bedeutet, dass die mpMRT insbesondere signifikante (höhergradig aggressive) Karzinome anzeigt, eine wichtige Erkenntnis.

Man kann zwar Überdiagnostiken vermindern, beispielsweise durch die einfache Regel, niemanden überhaupt noch zu diagnostizieren (z. B. durch eine Biopsie), der (z. B. aufgrund fortgeschrittenen Alters) von einer etwaigen Behandlung keinerlei Nutzen, nämlich eine Verlängerung der Lebenserwartung, mehr hätte. Männer in einem Alter von 75 und mehr Jahren und einem PSA-Wert von nicht höher als 1 ng/ml gehören dazu. Da es aber sehr schwierig ist, ein individuelles potenziell lebensbedrohliches Prostatakarzinom sicher zu erkennen, wird es trotzdem immer ein bestimmtes Maß an Überdiagnostik geben. Der daraus eventuell entstehende Schaden lässt sich aber durch Anwenden der Behandlungsstrategie der AS verringern.

5. Anzahl und Häufigkeit von Nachbiopsien

Die Verlaufskontrolle bei Männern unter AS zielt darauf ab, die Anzeichen einer aggressiver werdenden Erkrankung zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, in der Regel in Form einer „definitiven Therapie“. Wenn allerdings die Maßnahmen der Verlaufskontrolle (z. B. Wiederholungsbiopsien) die Lebensqualität des Patienten genau so verringern würden wie eine definitive Therapie, wäre für den Patienten durch die AS nichts gewonnen. Es gilt also, hier ein angemessenes Maß zu finden.

Dies betrifft insbesondere die Rebiopsien, insbesondere deren Anzahl, Frequenz, Form der Durchführung und die mit ihnen verbundenen Risiken, die von bloßen Schmerzen bis zur lebensbedrohlichen Sepsen reichen können. Dazu sollte man vergleichen, bei wie vielen Männern eine Rebiopsie keine Konsequenz nach sich zog und die also potenziell überflüssig

war, und bei wievielen Männern ein aggressiveres Karzinom erkannt wurde. In der Praxis zeigt sich, dass im Laufe der Zeit die Bereitschaft von Männern abnimmt, sich weiteren Rebiopsien zu unterziehen („non-compliance“). Auch hier richtet sich jetzt verstärktes Interesse der beteiligten Ärzte darauf, Rebiopsien zumindest teilweise durch mpMRT-Untersuchungen zu ersetzen.

Bei den meisten Männern unter AS, bei denen es zu einem raschen PSA-Anstieg kommt, geschieht dies in den ersten beiden Jahren. Das Beschränken auf eine jährliche Biopsie nach dem vierten Jahr sei daher sicher.

Anmerkung des Verfassers:

In der ersten Fassung der neuen „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ von 2009 hieß es noch:

„Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden.“

In der derzeit aktuellen Fassung der Leitlinie von 2014 heißt es dagegen:

„Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen. Sie sollte nach 6 Monaten durchgeführt werden. Biopsien sollen danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.“

Der Zeitpunkt der ersten Rebiopsie wurde also in der Leitlinie zwischenzeitlich vorverlegt. Es bleibt angesichts der internationalen Diskussion abzuwarten, ob es hierbei bleiben wird oder ob andere, weniger invasive, Diagnostiken mit ins Spiel kommen.

6. Auslöser für eine Reklassifizierung des Karzinoms

Die Notwendigkeit zu einer Reklassifizierung rührt häufig daher, dass die Erstdiagnose unpräzise war. Zum Beispiel wird in etwa 30 % der Fälle der Gleason Score zu niedrig angesetzt oder höhergradige Krebsherde werden bei der Biopsie verfehlt. Es kann aber auch geschehen, dass die Krebszellen hin zu einem höheren Gleason-Grad mutieren (biologische Progression). Die Kriterien für eine Reklassifizierung sind häufig Ergebnis einer Nachbiopsie (z. B. höhere Anzahl positiver Stenzen, höherer prozentualer Anteil des Befalls der positiven Stanze(n), höherer Gleason-Grad als bei der Erstbiopsie) oder veränderte PSA-Ableitungen (höherer PSA-Wert, niedrigerer PSA-Quotient, kürzere PSA-Verdoppelungszeit (PSAVZ), höhere PSA-Dichte, höhere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit). Allgemein wird dem Patienten eine „definitive“ Therapie empfohlen, wenn die Befunde nicht mehr die Einschlusskriterien für eine AS-Strategie erfüllen. Neu im Spiel sind nun die (mp)MRT und erhoffte neue biologische Marker. Beide könnten künftig verstärkt für Reklassifizierungen herangezogen werden.

In einer in Toronto durchgeführten Studie ergab sich, dass diejenigen Patienten, bei denen es zu einer Metastasierung gekommen war, eine PSAVZ von <2 Jahren gehabt hatten.

Der momentane Stand ist aber, dass es international noch keine einheitlichen Kriterien für Reklassifizierung/Progression gibt.

Schlussfolgerung: AS abbrechen, wenn PSADT unter drei Jahre fällt! Wenn PSA-Werte von vor der Diagnose bekannt sind, PSADT ermitteln und bei <4 Jahre eine AS besser gar nicht erst angefangen werden (die Leitlinie macht hierzu keine Aussage)!

