

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- Direktor: Prof. Dr. med. M. Stöckle -

Active Surveillance beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom
Ergebnisse nach monozentrischer Patientenbeobachtung

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

Vorgelegt von:

Zaid Al-Kailani

geb. am 10.01.1987

in Jordanien, Amman

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung

2. Einleitung

- 2.1. Einführung
- 2.2. Risikofaktoren des Prostatakarzinoms
- 2.3. Diagnostik und Screening-Untersuchungen
- 2.4. PSA-Grenzwert bei Vorsorgen
- 2.5. Stadieneinteilung beim Prostatakarzinom
- 2.6. Gleason-Graduierung beim Prostatakarzinom
- 2.7. Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom
- 2.8. Die Active Surveillance - eine Anschauungsweise
- 2.9. Eignungskriterien
- 2.10. Follow-up-Schema
- 2.11. Abbruchkriterien
- 2.12. Zielstellung

3. Material und Methodik:

- 3.1. Patientenauswahl
- 3.2. Statistische Auswertung

4. Ergebnisse:

- 4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs
- 4.2. Tumorparameter bei Diagnose
- 4.3. Verlaufsbiopsien
- 4.4. Active Surveillance Abbruch
- 4.5. Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie
- 4.6. Active Surveillance bei Patienten mit Prostatakarzinom mittleren Risikos

- 4.7. Ungünstige Pathologie bei Niedrig-Risiko vs. Patienten mit Prostatakarzinom mittleren Risikos
- 4.8. Einfluss des Behandlers auf die Ergebnisse unter Active Surveillance
- 4.9. Vergleichsgruppe
- 4.10. Ungünstige Pathologie in Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe

5. Diskussion:

- 5.1. Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie
- 5.2. Active Surveillance Abbruch
- 5.3. Gründe des Active Surveillance Abbruchs
- 5.4. Patienten mit mittlerem Risiko
- 5.5. Ungünstige Pathologie in Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe
- 5.6. Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) und gewebebasierter Tests
- 5.7. Limitationen
- 5.8. Schlussfolgerung

6. Literaturverzeichnis

7. Publikationen / Dank

1. Zusammenfassung

Active Surveillance beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom - Ergebnisse nach monozentrischer Patientenbeobachtung

Das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom kann mittels verschiedener Therapiemethoden behandelt werden. Einer dieser Methoden ist die Active Surveillance. Ein wichtiger Vorteil dieser Strategie ist die Vermeidung bzw. die Verzögerung von möglichen Nebenwirkungen der sofortigen kurativen Therapien. Active Surveillance könnte mehr oder weniger als konservative Therapie angesehen werden. Eine Tumorprogression kann mittels PSA-Wert-Bestimmung und regelmäßigen Prostatabiopsien detektiert werden. Die psychische Belastung durch die Diagnose und die ständigen klinischen Kontrollen sind als Nebenwirkungen der Active Surveillance nicht zu vernachlässigen. Daher ist das Konzept der Active Surveillance nicht ganz einfach in die Praxis umzusetzen. In dieser Arbeit haben wir die verschiedenen Aspekte der Active Surveillance in unserem Klinikalltag evaluiert.

Active Surveillance wurde bei 100 Patienten in der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums des Saarlandes oder bei niedergelassenen Urologen durchgeführt. Ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom wurde bei 82 Patienten festgestellt. Bis dato wurde die Active Surveillance in 77% der Fälle abgebrochen. Hierbei wurde vor allem eine operative Behandlung (59%) nach einer medianen Zeit von 21 Monaten als alternative kurative Therapie durchgeführt. Gründe für diesen Therapiewechsel waren entweder ein Tumorprogress im Rahmen der Verlaufskontrollen in 43 Fällen (73%) oder nicht onkologische Gründe in 16 Fällen (27%).

26 Patienten aus der Kohorte waren zum Active Surveillance Protokoll nicht adhären und erhielten nicht wie geplant eine 2. Prostatabiopsie. Eine ungünstige Pathologie (definiert als: Gleason-Score $\geq 4+3=7b$, Tumorstadium $\geq pT3$, lymphonodale Metastase oder positiver Resektionsrand) wurde postoperativ in 27 (46%) Fällen festgestellt. Es erfolgte der Vergleich mit einer Kontrollgruppe, welche 214 Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom umfasste, die prinzipiell Active Surveillance Kriterien aufwiesen und unmittelbar nach Diagnose mittels radikaler Prostatektomie in der hiesigen Klinik behandelt wurden. Eine ungünstige Pathologie wurde postoperativ in 29% dieser Fälle histopathologisch diagnostiziert. Diese Ergebnisse zeigen statistisch signifikant mehr ungünstige Pathologien in der Active Surveillance Gruppe als in der Kontrollgruppe (46% vs. 29%, P-Wert: 0,01).

Eine Subgruppen-Auswertung erfolgte an 18 Patienten mit mittlerem Risiko unter Active Surveillance. Eine radikale Prostatektomie wurde im Verlauf bei 11 dieser Patienten durchgeführt. Die Rate der ungünstigen Pathologien nach einer radikalen Prostatektomie war etwas niedriger als bei Patienten mit Niedrig-Risiko Prostatakarzinomen (36% vs. 47% Patienten, P-Wert: 0,52). Diese Ergebnisse zeigen viele Defizite der Anwendung von Active Surveillance in der Praxis auf. Die onkologische Sicherheit ist im klinischen Alltag unter Anwendung der bisherigen Beobachtungsmaßnahmen noch unzureichend. Daher erscheint es wichtig, dass zukünftig sowohl bildmorphologische, als auch molekulardiagnostische Verbesserungen der Active Surveillance mehr Sicherheit verleihen.

Active Surveillance in low risk prostate cancer – Results from single center

There are different approaches for the management of low-risk prostate cancer. One approach is active surveillance. More or less, this approach is considered as a conservative management, avoiding the common bothersome complications of interventions by deferring them until disease progression requires therapeutic intervention. Disease progression is usually followed using regular measurement of PSA level and repeated biopsies, both predisposes to patient discomfort and causes physiological and psychological discomfort. Therefore, this concept is to some extent hard to apply entirely in the real life and disease progression with its consequences could happen. In this study we have tried to reflect many aspects of active surveillance used in our local medical community.

100 patients underwent active surveillance either by office urologists or in the Department of Urology of the Saarland University Medical Center. 82 of them were classified to have low-risk prostate cancer. Active surveillance was discontinued in 77% patients. 59% of the cohort underwent a radical prostatectomy. The median time between active surveillance and radical prostatectomy was 21 months. The reasons were either a disease progression in 43 patients (73%) or patients' preferences in 16 patients (27%). Generally, 26 patients of the cohort were not compliant to the active surveillance protocol and had omitted the second biopsy. Adverse pathological results (defined as: $\geq pT3$, Gleason-Score $\geq 4+3=7b$, N+, R1) after a radical prostatectomy were noticed in around half of patients, whereas a lot of them underwent active surveillance outside our department. A comparison group of 214 Patients, who were classified to be

candidates for active surveillance, were treated with immediate prostatectomy in our department. Adverse pathology was seen only in 29%. This difference in the adverse pathology was higher in the active surveillance group (45% vs. 29%, P-Value: 0.01).

In our local medical practice, active surveillance was not restricted to low-risk patients. 18 patients (18%) of the cohort were classified as intermediate-risk patients and treated with active surveillance. A radical prostatectomy was done in 11 patients. Adverse pathologies were noticed in 4 of them. In comparison with the low-risk patients the difference was statistically not significant (47% vs. 36%, P-Value: 0.52).

These findings reflect many deficits in the current active surveillance protocols. Using the available tools to apply active surveillance in the routine clinical practice setting may be not adequate enough to afford the oncological safety. This requires the development of new diagnostic tools like new imaging techniques and innovative biomarkers that provide the clinician with more accurate data about disease progression and subsequently help to achieve better outcomes in active surveillance candidates.

2. Einleitung

2.1. Einführung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Circa 63.710 Männer werden jährlich mit dieser Krankheit diagnostiziert. Bei der Betrachtung der tödlichen Tumorerkrankungen bei Männern steht dieser Tumor an dritter Stelle (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015). Im Rahmen einer Arbeit der ‚multidisciplinary genitourinary oncology group‘ in Toronto zeigten die Obduktionsbefunde eine erhöhte Prävalenz des latenten bzw. zufälligen Prostatakarzinoms, allerdings kann nur ein gewisser Anteil klinisch festgestellt werden (Klotz 2012). Andererseits liegt das lebenszeitliche Sterberisiko an den Folgen des Prostatakarzinoms bei 3,3%. Die Inzidenzrate des Prostatakarzinoms hat nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 nicht weiter zugenommen und ist seit 2011 sogar deutlich rückläufig (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015). Sie lässt sich wahrscheinlich auf eine zunächst stetig steigende, zuletzt aber eher abnehmende Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung zurückführen. Erfreulicherweise wird das Prostatakarzinom heutzutage durch Screening-Programme zumeist in einem lokal begrenzten Stadium entdeckt, wodurch frühzeitig vielfältige Therapieoptionen (Active Surveillance, radikale Prostatektomie, Brachytherapie, perkutane Radiotherapie) zur Verfügung stehen (Heidenreich et al. 2014).

Die Active Surveillance (auch aktive Beobachtung oder aktive Überwachung genannt) ist eine Leitlinien-anerkannte Option, vor allem, wenn eine Verzögerung kurativer Therapien vom Patienten gewünscht wird (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Aufgrund des langsamen

Krankheitsverlaufs führt nicht jedes untherapierte Prostatakarzinom zum Tod des Patienten. Das gilt natürlich insbesondere für die Niedrig-Risiko-Karzinome. Aus diesem Grund wurde speziell für solche Tumoren das Konzept der Active Surveillance entwickelt, bei dem der Tumor so lange untherapiert beobachtet wird, wie er keine eindeutige Progressionstendenz erkennen lässt (Klotz 2012, Hamdy et al. 2016). Das Konzept zielt also darauf ab, die betroffenen Patienten so spät wie möglich zu behandeln und möglichst viele gar nicht zu behandeln. Den Patienten soll aber trotzdem so rechtzeitig eine kurative Therapie angeboten werden, dass ihnen der Tod am Tumor mit ausreichender Sicherheit erspart werden kann (Xia et al. 2012). Active Surveillance ist also ein Behandlungskonzept mit kurativem Anspruch, ohne dass es bisher abschließende Daten über die Verlässlichkeit des Konzeptes gibt. Im Jahr 2016 wurden eine Reihe von Ergebnissen veröffentlicht, erstmals auch eine prospektive Studie, die Zweifel daran wecken, dass Active Surveillance, zumindest in der bislang praktizierten Form, für einen Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren, als ausreichend zuverlässig angesehen werden kann (Bill-Axelsson et al. 2014, Godtman et al. 2016, Hamdy et al. 2016).

Im Kern basiert das Konzept der Active Surveillance auf zwei wesentlichen Grundvoraussetzungen (Stöckle 2017):

1. Der Definition von Tumorkriterien, bei denen man die kurative Therapie gefahrlos hinauszögern kann.
2. Der Definition von Überwachungskriterien, die das Herannahen eines nicht mehr kurablen Tumorstadiums mit ausreichendem Zeitpuffer und ausreichender Verlässlichkeit voraussagen und dem Patienten somit zuverlässig noch eine rechtzeitige kurative Therapie ermöglichen.

2.2. Risikofaktoren des Prostatakarzinoms

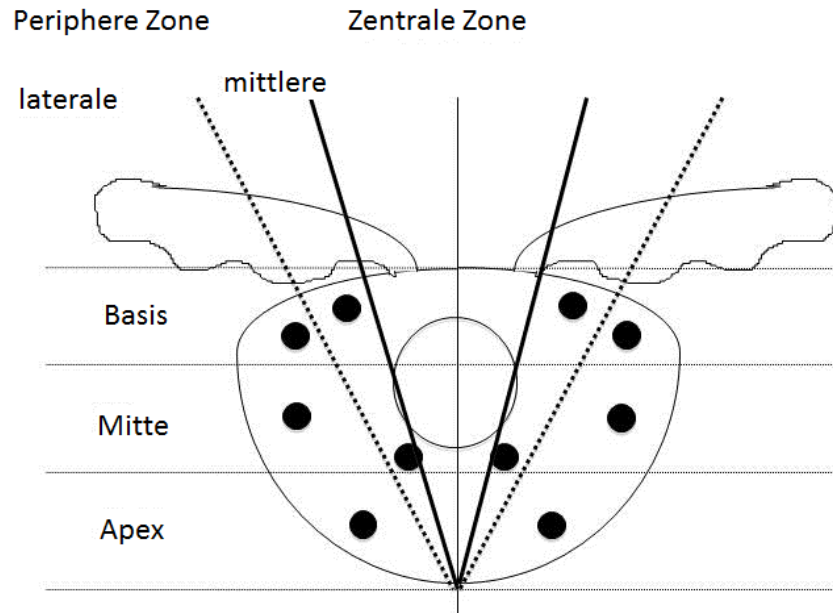
Das Alter ist ein sehr wichtiger Risikofaktor, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Je älter der Mensch ist, desto höher ist das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko. Dieses steigt von <0,1% für einen 35-jährigen Mann auf knapp 6% für einen 75-jährigen Mann. Neben dem Alter spielt die Rasse als Risikofaktor eine Rolle. Die Inzidenzrate bei Amerikanern afroamerikanischer Herkunft ist höher als bei Europäern und weißen Nordamerikanern (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015). Die Gene spielen ebenfalls eine Rolle. Männer, bei denen Prostatakrebs in der Familie häufig auftritt, haben ein erhöhtes Risiko. Konkret gesagt, ist das Risiko doppelt so hoch, wenn der Vater betroffen ist (Johns et al. 2003). Die Genese eines Prostatakarzinoms ist multifaktoriell bedingt und die Kumulation verschiedener Faktoren bringt ein erhöhtes Risiko schlussendlich an einem Prostatakarzinom zu erkranken.

2.3. Diagnostik und Screening-Untersuchungen

Da das Prostatakarzinom meistens durch Screening-Untersuchungen in einem lokal begrenzten Stadium entdeckt wird, zeigen diese Patienten zu einem hohen Prozentsatz bei Diagnose keine Symptome. In den allermeisten Fällen wird die Krankheit durch eine Stanzbiopsie bei einer verdächtigen bzw. auffälligen digital-rektalen Untersuchung (DRU) und/oder einem erhöhten PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen (PSA), ein diagnostischer Marker für das Prostatakarzinom) im Rahmen der Screening-Untersuchungen diagnostiziert. Die Stanzbiopsie kann entweder ultraschall- oder MRT-gesteuert durchgeführt werden (Deutsche

Krebsgesellschaft 2017). In der Regel wird die sonographische Methode mit mindestens 10 Stanzzyllindern, welche aus der peripheren Zone der Prostata entnommen werden sollen, empfohlen (Abbildung 1). Die Screening-Untersuchungen sollten regelmäßig ab dem 45. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei positiver Familienanamnese für das Prostatakarzinom sollten die Screening-Untersuchungen bereits mit dem 40. Lebensjahr beginnen und jährlich durchgeführt werden. Diese Zeitspanne kann je nach PSA-Wert verlängert werden (alle 2 Jahre: PSA 1-2 ng/ml, alle 4 Jahre: PSA <1 ng/ml) (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Im Gegensatz zum symptomarmen Frühstadium klagen Patienten bei fortgeschrittenem Tumor typischerweise über einen Harnverhalt, Hämaturie oder Knochenschmerzen (Wein 2012).

Abbildung 1: Schema der Prostatastanzbiopsie



Schema der transrektalen Prostatastanzbiopsie mit Entnahme von 10-12 Stanzzylindern aus der peripheren Zone und aus der Transitionalzone der Prostata

(Quelle: <http://prostatakrebs-tipps.de/untersuchungen/>)

2.4. PSA-Grenzwert bei Vorsorgen

Eine Kombination des PSA-Wertes mit altersabhängigen Grenzwerten, der Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity) sowie dem freien PSA (fPSA) kann sowohl Spezifität als auch Sensitivität dieses Laborparameters verbessern. Ein PSA-Wert über 4 ng/ml oder eine PSA-Velocity über 0,75 ng/ml/Jahr sollte eine weitere Abklärung nach sich ziehen (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Jedoch können auch andere Faktoren wie eine Prostatitis oder ein Harnverhalt können eine PSA-Erhöhung verursachen (Wein 2012).

2.5. Stadieneinteilung beim Prostatakarzinom

Es hat sich eine klinisch-pathologisch orientierte Stadieneinteilung etabliert, bei welcher die makroskopische und mikroskopische Ausdehnung des Krebses zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst wird. Tabelle 1 illustriert die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach AJCC (American Joint Committee on Cancer, 7th Edition, (Edge et al. 2010)).

2.6. Gleason-Graduierung beim Prostatakarzinom

Unter Berücksichtigung der Drüsenmorphologie wurde die Gleason-Graduierung etabliert. Den verschiedenen Drüsenarchitekturen des Prostatakarzinoms werden 5 verschiedene Grade zugeordnet. Tabelle 2 illustriert die Graduierung nach ISUP 2004 (International Society of Urological Pathology) (Epstein et al. 2016).

Tabelle 1: Tumorstadien nach TNM-Klassifikation*

T	Tumorstadium
T1:	nicht tastbarer Tumor
T1a	Prostatakarzinom $\leq 5\%$ der Resektionsspäne nach TUR-P
T1b	Prostatakarzinom $> 5\%$ der Resektionsspäne nach TUR-P
T1c	Prostatakarzinom in Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor
T2:	tastbarer (auf die Prostata beschränkter) Tumor
T2a	Befall von weniger als 50% eines Seitenlappens
T2b	Befall von mehr als 50% eines Seitenlappens
T2c	in beiden Seitenlappen vorkommender Tumor
T3:	extraprostatitisches Tumorwachstum
T3a	Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Infiltration von Nachbarorganen (Harnblase, Rektum, Beckenwand)
N	Lymphknotenbefall
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	regionärer Lymphknotenbefall
M	Vorliegen von Metastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen
M1b	Knochenmetastasen
M1c	weitere Fernmetastasen

*Edge et al. (2010), www.urologielehrbuch.com

Tabelle 2: Gleason Graduierung nach ISUP 2004 (International Society of Urological Pathology)*

Gleason	Histologische Kriterien
1-2	Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Grad 3). Mit aktuellen Methoden der Immunhistochemie wird Grad 1–2 sehr selten zugewiesen.
3	Diskrete Drüseneinheiten; kleinere Drüsen als in Grad 1 und 2. Tumorzellinfiltrate in das Stroma und in nicht neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.
4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen; wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, oft hypernephroides Muster. Die Tumorzellinfiltrate sind unscharf begrenzt, oft große kribriiforme Drüsen.
5	Keine klaren Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen.

*Epstein et al. (2016), www.urologielehrbuch.com

2.7. Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom

Die Patientenselektion für Active Surveillance scheint nach aktueller Datenlage optimal zu sein, wenn bei dem Patienten ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom festgestellt wurde. Abhängig von dem PSA-Wert, dem Gleason-Score und dem klinischen Stadium wurde nach D'Amico das Prostatakarzinom in 3 verschiedenen Risikogruppen eingeteilt. Ein Niedrig-

Risiko-Prostatakarzinom („low-risk prostate cancer“) wurde definiert als (D'Amico et al. 1995):

PSA-Wert ≤ 10 ng/ml,

Gleason-Score $\leq 3+3=6$,

Klinisches Stadium $\leq cT2a$.

Epstein grenzte diese Definition durch die Anzahl der positiven Biopsien und durch die PSA-Dichte (Prostatavolumenquotient) stärker ein. Hierbei darf der Patient maximal 2 positive Prostatabiopsien haben bei Entnahme von 10–12 Stanzbiopsien und höchstens 50% Tumorbefall pro Biopsiezylinder. Die PSA-Dichte sollte weniger als 0,15 betragen (Epstein 2011). Entsprechende Patienten haben ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom. Dies gilt, solange es zu keiner Reklassifizierung kommt, also der Patient in einer erneuten Prostatastanzbiopsie einen aggressiveren oder ausgedehnteren Tumor zeigt (Klotz 2012).

2.8. Die Active Surveillance - eine Anschauungsweise

Die Mehrzahl der Prostatakarzinome wird heute durch einen erhöhten PSA-Wert entdeckt. Als Folge der Einführung dieser Vorsorgeuntersuchung stieg die Inzidenz am Prostatakarzinom drastisch an. Allerdings profitieren viele Männer nicht von der kurativen Therapie, da sie entweder unnötigerweise therapiert werden oder eine kurative Therapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr möglich ist. Typischerweise zeigt das Prostatakarzinom eher einen langsamen Verlauf. Viele Patienten versterben an anderen Grundliden. Des Weiteren können die definitiven Therapien des Prostatakarzinoms verschiedene Nebenwirkung wie Blasen-, Darmentleerungsstörung oder erektile Dysfunktion aufweisen, welche die

Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen können. Eine große Studie über die Effektivität der Behandlung des Prostatakarzinoms wurde im Jahr 2014 im 'The New England Journal of Medicine' publiziert. Die Arbeitsgruppe wertete detailliert die tumorspezifische Mortalität in fast 700 Männern nach 23 Jahren Follow-up aus. Hierfür wurden die Patienten 2 Therapiearmen zugeordnet, der radikalen Prostatektomie (RP) oder dem kontrollierten Zuwarten (Watchful Waiting, WW). Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere tumorspezifische Mortalitätsrate in der WW-Gruppe (28% vs. 18%, P-Wert 0,001), allerdings lag die Mortalitätsrate in der Niedrig-Risiko-Gruppe in beiden Therapiearmen auf ähnlichem Niveau (P-Wert 0,17). Auffälliger und statistisch signifikant waren die Metastasierungsraten mit 4% vs. 10% zuungunsten der WW-Gruppe (P-Wert 0,006). Zusätzlich kam die hormonelle Therapie häufiger in der WW-Gruppe zum Einsatz (Bill-Axelsson et al. 2014). In einem Literatur-Review stellten Loeb et al. Active Surveillance Patienten WW-Patienten gegenüber. Hierbei beschreibt der Autor, dass die Active Surveillance im Vergleich ein besseres Gesamtüberleben ermöglicht. Die Mortalitätsrate- sowie die Metastasierungsrate war in der WW-Gruppe höher (8,7% bzw. 10,3%) als bei den Active-Surveillance-Patienten (5,4% bzw. 6,4%) (Loeb et al. 2017). Diese Ergebnisse untermauern den Stellenwert einer kontrollierten zuwartenden Behandlungsstrategie. Diese bietet die Chance eine Übertherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu vermeiden ohne den richtigen Zeitpunkt zu verpassen um ein aktives Therapieregime zu starten, bevor Metastasen auftreten oder es zu einem organüberschreitenden Progress des Karzinoms kommt (Cooperberg et al. 2007, Klotz 2012, Banerji et al. 2017, Venderbos et al. 2017). Erwähnenswert ist die Tumorprogressionsrate der Männer mit Niedrig-

Risiko-Prostatakarzinom, welche bei 30% liegt. Diese könnte durch eine echte biologische Tumorprogression (schätzungsweise 1% pro Jahr) erklärt werden (Klotz 2015). Andere Möglichkeiten für diese offensichtlich nicht ausreichend genaue Selektion des Patientenguts können eine unzureichende Standardisierung der Prostatastanzbiopsie bei Diagnosestellung, ein inadäquates Staging der Patienten durch die vorhandenen tumorrelevanten Klassifikationsfaktoren (Gleason-Score, PSA, Anzahl der Biopsien) oder auch die unzureichende Sensitivität aktueller prognostischer Marker und bildgebender Methoden sein.

Ein entscheidender Faktor ist die Selektion der Patienten, die auch längerfristig nicht zu einem Tumorprogress neigen und daher zur Active Surveillance besonders geeignet erscheinen. Essentieller Bestandteil der Active Surveillance ist die Durchführung engmaschiger Verlaufskontrollen in bestimmten Zeitabständen zur frühzeitigen Entdeckung einer Tumorprogression, um rechtzeitig mit einer aktiven Therapie starten zu können (Cooperberg et al. 2007, Ercole et al. 2008, Eggener et al. 2013).

Nicht zu vernachlässigen ist die psychische Belastung des Patienten durch die Ungewissheit einer möglichen Tumorprogression als Nebenwirkung der Active Surveillance. (van den Bergh et al. 2010, Anderson et al. 2014, Wilcox et al. 2014). Darüber hinaus sprach sich "The United States Preventive Services Task Force" (ein Gremium des US-Gesundheitsministeriums) im Jahr 2012 gegen das PSA-Screening aus, aufgrund des indolenten Verlaufs und den niedrigen tumorspezifischen Mortalitätsraten beim Niedrig-Risiko-Karzinom (Moyer 2012). Diese Pro und Contra Argumente sind komplexer geworden nach einer Arbeit von Hamdy et al.. In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 1643 Männer mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom erfasst und auf 3

Therapiearme verteilt (radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie oder Active Monitoring). Nach 10 Jahren Follow-up waren lediglich 17 Männer an ihrem Prostatakarzinom verstorben, ohne Unterschied zwischen den Therapiearmen (P-Wert: 0,48). Allerdings waren eine Metastasierung sowie eine Tumorprogression signifikant häufiger in der Active-Monitoring-Gruppe anzutreffen. Darüber hinaus wurde der Parameter "Numbers Needed to Treat" berechnet um das Konzept Übertherapie zu beziffern. Eigentlich müssen 27 Patienten mittels radikaler Prostatektomie statt Active Monitoring behandelt werden, um eine Metastasierung in einem einzigen Patienten zu verhindern. Eine Schwachstelle dieser Studie lag in der Beobachtungsmethodik der Active-Monitoring-Gruppe, welche nur klinische und laborchemische, jedoch keine histopathologischen Kontrollen umfasste. Außerdem war die Zeitspanne bis zum aktiven Therapieeinschreiten mit einem PSA-Anstieg von 50% des Ausgangswertes ungewöhnlich lange (Hamdy et al. 2016). Die Arbeit von Godtman et al. wies die oben genannten Limitationen nicht auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren analysierte die Arbeitsgruppe den Verlauf der Active Surveillance von 474 Männern mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bei 43% wurde die Active Surveillance abgebrochen. Die progressionsfreien Raten der gesamten Kohorte lagen bei 87% nach 10 Jahren bzw. 72% nach 15 Jahren. Darüber hinaus bewertete die Arbeitsgruppe diese Raten nach 3 verschiedenen Risikogruppen anhand des Göteborg Protokolls. Die Progressionsfreiheit nach 10 und 15 Jahren lag in der ‚very low risk‘ Gruppe (definiert als: ≤ 2 Stenzen mit Gleason-Score 3+3=6, PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml, T1c) bei 94% bzw. 88%, in der Niedrig-Risiko Gruppe (definiert als: > 2 Stenzen mit Gleason-Score 3+3=6, PSA < 10 ng/ml, T1) bei 85% bzw. 77% und in der

Gruppe mit intermediärem Risiko (definiert als: Gleason-Score $\leq 3+4=7a$, PSA <20 ng/ml, T1-2) bei 73% bzw. 40%. Der Autor empfiehlt die Durchführung der Active Surveillance nur für Patienten mit einem ‚very low risk-Prostatakarzinom‘, da ein deutliches Risiko bei den anderen Subgruppen besteht, den Zeitpunkt für eine kurative Therapie zu verpassen. Erwähnenswert sind 3 Limitationen der Risikoklassifizierung. Zunächst war zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung das Konzept der Active Surveillance noch unzureichend definiert, wodurch viele Patienten mit intermediärem Risiko eingeschlossen wurden. Zusätzlich war das 10-Stanzen-Schema der Prostatabiopsieentnahme bis 2009 nicht standardmäßig etabliert. Die Gleason Gradierung wurde erst später aktualisiert, wodurch viele Patienten mit initialem Gleason-Score $3+3=6$ auf 7 hoch gestuft wurden. Letztendlich wurden die Kontrollbiopsien in vielen Patienten nicht durchgeführt (Godtman et al. 2016). Eine von Nyame et al. publizierte Arbeit kam zu einer gänzlich anderen Schlussfolgerung als Godtman. In dieser Arbeit wurden 635 Patienten mit Active Surveillance behandelt. 18,4% (117 Männer) wurden einem mittlerem- bzw. hohen Risiko zugeordnet. Das metastasenfremie Überleben bei allen Patienten lag bei 99% und 98% nach 5 und 10 Jahren jeweils. Eine kurative Therapie wurde nach 5 bzw. 10 Jahren bei 39% bzw. 51% der Fälle durchgeführt. Hierbei wurde ein biochemisches Rezidiv bei 3% bzw. 7% beobachtet. Es wurde kein einziger tumorassoziierter Todesfall beobachtet. Daher könnte die Active Surveillance bei allen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom unabhängig von der Risikogruppe angeboten werden, beschließt der Autor (Nyame et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurden häufige Limitationen oben genannter Studien, wie beispielweise fehlende Tumor-Beobachtung durch

Kontrollbiopsien, Abweichung von Eignungskriterien oder die Nutzung des alten Protokolls der Gleason Graduierung (s. Abschnitt 2.12 Zielstellung), im Studiendesign berücksichtigt, um so eine verlässlichere Aussage über die Sicherheit der Active Surveillance treffen zu können.

2.9. Eignungskriterien

Tabelle 3a illustriert die verschiedenen internationalen Eignungskriterien der Active Surveillance. Die deutsche S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt die Eignungskriterien in Tabelle 3b (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Die Durchführung der Active Surveillance bei Patienten mit einem Gleason-Score 3+4=7a Prostatakarzinom wird nicht überall empfohlen (Heidenreich et al. 2014, Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Allerdings zeigten einige Studien gute Ergebnissen auch bei solchen Patienten (van den Bergh et al. 2009, Ploussard et al. 2015, Klotz 2017). Beispielweise unterstützt die Arbeit von Klotz et al. die Active Surveillance an älteren Patienten (>70 Jahre) mit mittlerem Risiko-Prostatakarzinom (Gleason Score 3+4=7a und PSA von 10-15 ng/ml) (Klotz et al. 2010). Van Den Bergh konnte in seiner Arbeit an 50 Patienten mit Gleason Score 3+4=7a ebenfalls gefahrlos eine Active Surveillance durchführen (van den Bergh et al. 2009).

Tabelle 3a: internationalen Eignungskriterien der Active Surveillance^a

Institution	Stadium	PSA	GS ^b	PS ^c	Infiltration	PD ^d
Johns Hopkins	≤T2a	–	≤3+3	≤2	≤50%	≤0.15
University of Toronto	NS	≤10 ^e	≤3+3 ^e	–	–	–
UCSF	≤T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%	–
ERSPC-PRIAS	≤T2a	≤10	≤3+3	–	–	≤0.2
Royal Marsden Hospital	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	–	–
MSKCC	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤50%	–
University of Miami	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%	–

a) Tosoian et al. (2016), b) Gleason-Score, c) Anzahl der positiven Stenzen, d) PSA-Dichte

e) ältere Patienten (>70 Jahre) durften auch bei Gleason-Score 7a und PSA von 10-15 ng/ml eingeschlossen werden

Tabelle 3b: Eignungskriterien für die Active Surveillance laut der deutschen S3-Leitlinie

Klinisches Tumorstadium : cT1- und cT2a
Gleason-Score ≤3+3=6
PSA-Wert ≤10 ng/ml
Tumorbefall in ≤2 Stenzen bei Entnahme von 10–12 Stenzen
≤50% Tumorbefall pro Stanze

2.10. Follow-up-Schema

Patienten müssen in regelmäßigen Zeitabständen engmaschig kontrolliert werden, um eine Tumorprogression frühzeitig zu entdecken. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die folgenden Kontroll- und Untersuchungsintervalle (Deutsche Krebsgesellschaft 2017) (s. Tabelle 4)

Tabelle 4: Follow-up-Schema für die Active Surveillance (Deutsche Krebsgesellschaft 2017)

<i>Digital-rektale Untersuchung (DRU)</i>	<i>Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA)</i>	<i>Re-Biopsie der Prostata</i>
Jahre 1–2: 3-monatlich; danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil bleibt	Jahre 1–2: 3-monatlich; danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil bleibt	Zuerst nach 6 Monaten; anschließend Jahre 1–3: alle 12–18 Monate; danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre

2.11. Abbruchkriterien

Werden die Eignungskriterien durch Abweichung in einem Kriterium nicht mehr erfüllt oder verkürzt sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre, wird ein Ende der Active Surveillance empfohlen (Tabelle 5; (Deutsche Krebsgesellschaft 2017)). Jedoch wird die PSA-Verdopplungszeit als Indikator der Tumorprogression in der Literatur nicht von allen Autoren unterstützt. Klotz et al. publizierten, dass Patienten mit PSA-Verdopplungszeiten von weniger als 3 Jahren ein hohes Progressionsrisiko haben und oft radikal prostatektomiert werden. Khatamit

et al. konnten zeigen, dass die Patienten mit PSA-Verdopplungszeit >4 Jahren unter Active Surveillance keine biochemischen Rezidive nach radikaler Prostatektomie entwickelt haben. Hingegen war eine Verdopplungszeit, die kürzer als 4 Jahre dauerte, ein Risikofaktor für ein Tumorrezidiv (Khatami et al. 2007).

Tabelle 5: Abbruchkriterien für die Active Surveillance (Deutsche Krebsgesellschaft 2017)

Zunehmender Befund in der digital-rektalen Untersuchung (DRU)
Gleason-Score >3+3=6 bei Re-Biopsie
PSA-Wert >10 ng/ml
Tumorbefall in > 2 Stanzen bei Entnahme von 10–12 Stanzen bei Re-Biopsie
>50% Tumorbefall pro Stanze bei Re-Biopsie
PSA-Verdopplungszeit < 3 Jahre

2.12. Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuellen Eignungskriterien im Rahmen der Active Surveillance zu evaluieren, sowie die Adhärenz zu diesem Therapieregime zu verfolgen und den nachfolgenden Behandlungsverlauf der Patienten nach Abbruch zu vergleichen. Hierfür wurden klinische Patientenkollektive im Rahmen der Active Surveillance sowohl retro- als auch prospektiv untersucht. Die Patienten wurden aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, sowie der ambulanten Betreuung niedergelassener Urologen rekrutiert. Die

histopathologischen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie nach gescheiterter Active Surveillance wurden anschließend untersucht und den Literaturergebnissen gegenübergestellt. Es erfolgte zusätzlich die Analyse von Patienten mit Active Surveillance im Vergleich zu Patienten mit radikaler Prostatektomie anhand histopathologischer Parameter. Häufige Limitationen früherer Studien, wie beispielweise fehlende Tumorkontrolle durch Konfirmationsbiopsien, Abweichung von Eignungskriterien oder die Nutzung vom alten Protokoll der Gleason Gradierung sollten vermieden werden.

3. Material und Methodik

3.1. Patientenauswahl

Die Grundlage dieser Arbeit stellte eine Datenbank der Patienten mit Active Surveillance der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes dar, welche im Rahmen der Datenerhebung seit November 2013 bis Januar 2017 erstellt wurde. Hierzu erfolgte die prospektive Patientensammlung von Active-Surveillance-Patienten, welche von ortsansässigen Urologen oder auch primär in unserer Klinik diagnostiziert oder therapiert wurden. Nach Identifizierung der Patienten wurde Einsicht in jede Akte genommen (stationär und ambulant). Des Weiteren erfolgte ein Abgleich über das SAP-System (Version: 720 Final Release, 7200.3.14.3246). Die Daten wurden in eine Datenbank (Microsoft-Excel 2007) eingepflegt. Folgende Parameter wurden dabei erfasst: Es erfolgte die Dateneingabe aller Initialbefunde des PSA-Wertes, Prostatavolumen, der Prostatastanzbiopsien (Anzahl der gesamten Proben, Anzahl und Lokalisation der positiven Proben, Tumorinfiltration, Gleason-Score und begleitender PSA-Wert), der prä- und postoperativen histologischen Ergebnissen. Ebenso wurden Alter, Tumorstadium, Gleason-Score, PSA-Verlauf (Intervalle der Blutentnahme und PSA-Kinetik), Biopsie-Verlauf (Intervalle, Anzahl der gesamten Proben, Anzahl und Lokalisation der positiven Proben, Tumorinfiltration, Gleason-Score und begleitender PSA-Wert), Gründe des Therapieabbruchs, behandelnder Urologe und alternative Therapien nach Active Surveillance miterfasst. Die Aktualisierung des PSA- sowie des Rebiopsie-Verlaufs erfolgte durch eine regelmäßige Einsicht in die elektronische Akte über das SAP-System,

sowie durch telefonische Rücksprache mit den Patienten oder ihren behandelnden Ärzten. Die Datenbank enthielt die Nachsorgeergebnisse nach verzögerten alternativen Therapien (z.B. Radiotherapie, radikale Prostatektomie) in der Klinik. Es wurde nach dem postoperativem PSA-Verlauf und möglichen adjuvanten Therapien gefragt.

Eignungskriterien waren:

Tabelle 6a: Eignungskriterien: Niedrig-Risiko-Karzinom

≤cT2 Stadium

Gleason-Score ≤3+3=6 (3+4=7a bei Patienten ≥70 Jahre)

PSA-Wert ≤10 ng/ml (≤15 ng/ml bei Patienten ≥70 Jahre)

Tumorbefall in ≤2 Stenzen

Patienten mit mittlerem Risiko wurden auch in dieser Arbeit erfasst. Die Eignungskriterien waren wie folgt:

Tabelle 6b: Eignungskriterien: mittleres Risiko

≤cT2 Stadium

Gleason-Score ≤4+3=7b

PSA-Wert ≤20 ng/ml

Tumorbefall in ≤12 Stenzen

Die Active Surveillance wurde abgebrochen, wenn die Einschlusskriterien in einem oder mehreren Parametern nicht mehr erfüllt waren. Andere Gründe für die Beendigung der Active Surveillance waren Angst, obstruktive Miktionsbeschwerden oder ärztliche Empfehlung.

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen intensiv kontrolliert. In den ersten beiden Jahren erfolgten 3-monatlich eine PSA-Bestimmung und eine digital-rektale Untersuchung (DRU). Bei stabilem PSA-Wert wurde der Untersuchungszeitraum auf 6 Monate ausgedehnt. Eine erste Re-Biopsie sollte nach 6-12 Monaten durchgeführt werden, danach sollte eine Biopsie alle 12 bis 18 Monate in den ersten 3 Jahren erfolgen. Im weiteren Verlauf wurde bei stabiler Befundkonstellation der Abstand auf 3 Jahre ausgeweitet (s. Tabelle 4).

Die Stanzbiopsie der Prostata sollte mittels (transrektale Ultraschal) TRUS-gesteuerter systematischer Biopsie unter Entnahme von regelhaft 10-12 Gewebeproben durchgeführt werden. Der Startpunkt der Active Surveillance ist durch das Diagnosedatum (Mitteilung der Diagnose an den Patient) definiert.

Als Vergleichsgruppe wurden prinzipiell auch für eine Active Surveillance geeignete Kandidaten (definiert als Patienten, die formell unter die Kriterien einer Active Surveillance fielen, sich aber dennoch primär für ein operatives Vorgehen im Sinne einer radikalen Prostatektomie entschieden) aus der DaVinci©-Prostatektomie-Datenbank ausgewertet.

3.2. Statistische Auswertung

Zur Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum und Median verwendet. Die Patientencharakteristika wurden nach folgenden Parametern analysiert: Alter, PSA-Wert, Gleason-Score, Tumorstadium, alternative Therapien sowie postoperative Ergebnisse. Der Fischer-Exakt-Test wurde genutzt, um Behandlungsgruppen zu vergleichen (Statpac for Windows; Version 16.0). Dabei wurden Abbruchgründe der Active Surveillance analysiert. Zusätzlich wurden postoperative pathologische Parameter (Gleason-Score $\geq 4+3=7b$, Tumorstadium $\geq pT3$, lymphonodale Metastasen oder positive Resektionsränder) analysiert. P-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Gesamtkohorte umfasst 100 Patienten unter Active Surveillance, hierunter befanden sich 82 Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom. Die restlichen 18 Patienten wiesen ein Karzinom mittleren Risikos auf und wurden entgegen der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie mit Active Surveillance behandelt. Grund hierfür war der individuelle Patientenwunsch. Bei 37% des Gesamtkollektivs wurde die Therapie in der Urologischen Abteilung der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt. Die restlichen 63% der Patienten wurden auswärts behandelt. Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte aus der DaVinci©-Prostatektomie-Datenbank ausgewertet. Hier konnten 214 Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinomen selektiert werden.

4.2. Tumorparameter bei Diagnose

Das mediane Alter im gesamten Kollektiv betrug 65 Jahre, bei einem Minimum von 45 und einem Maximum von 79 Jahren (Tabelle 7). Der mediane PSA-Wert war 6,5 ng/ml, bei einem Minimum von 1,02 und einem Maximum von 19,2 ng/ml. Insgesamt wurde in 93% der Fälle ein Gleason-Score 3+3=6 festgestellt, bei den 6% des Patientenkollektivs lag ein Gleason-Score 3+4=7a sowie bei 1% ein Gleason-Score 4+3=7b vor. In den klinischen Tumorstadien zeigte sich in 60% ein cT1-Stadium und in 23% ein cT2-Stadium. In 7% war diese untersucherabhängige Angabe nicht verfügbar. Von 100 Patienten wurde bei 62 Fällen nur 1 positive Stanze und bei 24 Fällen 2 positive Stenzen festgestellt. Bei den restlichen

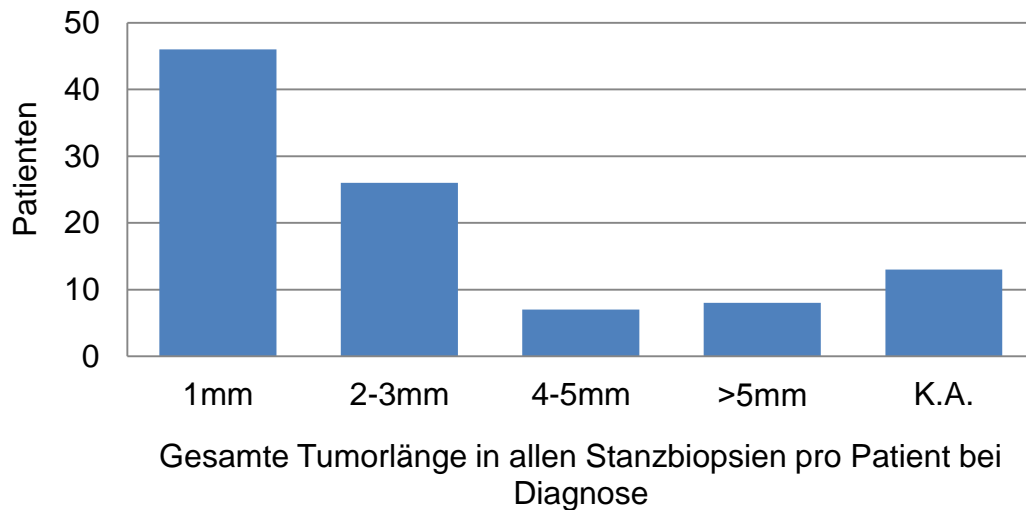
Patienten lagen meistens 3-4 positive Stenzen vor oder die Angabe war nicht verfügbar. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten nach Gesamtinfiltration des Tumors in den Stenzen, wobei die niedrigste Tumurlänge (1mm) am stärksten repräsentiert ist (ca. 50%). 13% der Fälle zeigen eine Tumordinfiltration von ≥ 4 mm. Hieraus ist ersichtlich, dass ein großer Teil der pathologischen Befunde der Patienten eine insgesamt geringe Tumormast aufweist.

Tabelle 7: Patientenkollektiv und Charakteristika

Anzahl der Patienten	100
Medianes Alter	65 (45-79)
Medianes PSA ng/ml	6,5 (1,02-19,2)
Gleason-Score	
3+3=6	93
3+4=7a	6
4+3=7b	1
Initiales klinisches Stadium	
cT1	60
cT2	23
K.A.*	17

* Keine Angaben

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung nach Tumorlänge



4.3. Verlaufsbiospien

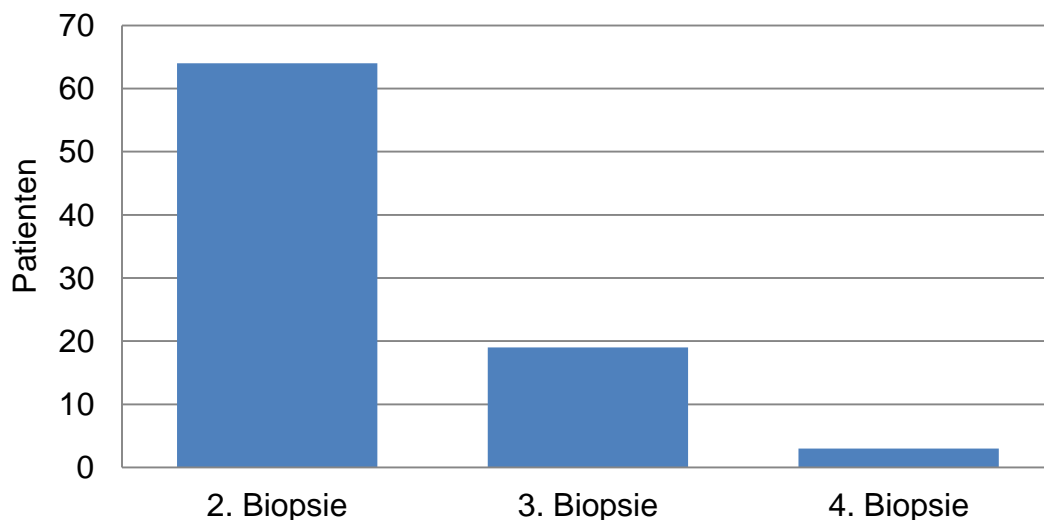
Die zweite, dritte und vierte Biopsie wurde im Rahmen der Active Surveillance bei 64, 19 und 3 Patienten durchgeführt (Abbildung 3). Die mediane Anzahl der Überwachungsbiopsien war 2. Die mediane Zeit zwischen der ersten und zweiten Biopsie war 13 Monate (Intervall 1-43 Monate).

Die Adhärenzrate zur 2. Biopsie lag bei 64%. Dabei spielte es keine Rolle, ob der Patient auswärts oder in der hiesigen Klinik behandelt wurde. Im weiteren Verlauf lagen die Adhärenzraten in der eigenen Klinik etwas höher im Vergleich zu den zugewiesenen Patienten (24% vs. 15%).

Wie bereits beschrieben wurde die 2. Biopsie nicht bei allen 100 Patienten planmäßig durchgeführt. Dabei lagen verschieden Gründe einer schlechten Adhärenz zum Protokoll der Active Surveillance zugrunde. 22 Patienten brachen die Beobachtung aufgrund eines PSA-Progresses oder der psychologischen Belastung ab. Bei 4 Patienten fehlte die Nachsorge (lost to Follow-up). Bis Januar 2017 erreichten 10 Patienten den Zeitpunkt der 2.

Biopsie nicht. Eine radikale Prostatektomie wurde bei 17 Fällen ohne Bestätigungs- bzw. Verlaufsbiopsie durchgeführt.

Abbildung 3: Verlaufsbiopsien im Rahmen der Active Surveillance



4.4. Active Surveillance Abbruch

Bis jetzt wurde die Active Surveillance insgesamt in 77% der Fälle nach einer medianen Zeit von 21 Monaten abgebrochen (Tabelle 8). Hierbei wurde eine operative Behandlung (59%) oder Radiotherapie (5%) als alternative kurative Therapie durchgeführt. 13 Fälle schieden durch andere Gründe aus. Diese waren Komorbiditäten, Patientenwunsch oder fehlende Nachsorge (lost to follow-up). Tabelle 9 fasst die Gründe des Therapieabbruchs nur bei den schlussendlich operierten Patienten (59 Patienten) zusammen. Die Hauptgründe des Therapieabbruchs bei diesen Patienten waren entweder in 43 Fällen Tumorprogress im Rahmen der Verlaufskontrollen (als „Nachklassifikation“ bezeichnet: Gleason-Score $\geq 3+4=7a$, PSA Progress oder Anzahl der positiven Stenzen ≥ 3) oder, wie in

16 Fällen, nicht onkologische Gründe (im Folgenden als „ohne Nachklassifikation“ bezeichnet: Patientenwunsch, begleitende Miktionsbeschwerden oder ärztlicher Rat).

4.5. Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie

Nach medianem Follow-up von 21 Monaten wurde eine operative Behandlung nach Active Surveillance bei 59 Patienten durchgeführt. 57 Patienten wurden radikal prostatektomiert. In 2 zusätzlichen Fällen wurde eine radikale Zystektomie durchgeführt. Diese erfolgte einmal aufgrund gleichzeitig vorliegendem progredientem Urothelkarzinom der Blase (ohne Nachklassifikation). Ein weiterer Patient zeigte einen Progress des Prostatakarzinoms unter Active Surveillance, wurde jedoch aufgrund überaktive Harnblase bei bekannter demyelinisierender Erkrankung des Zentralnervensystems mit iatrogenen Belastungsinkontinenz einer Zystektomie zugeführt. Eine ungünstige Pathologie (definiert als: Gleason-Score $\geq 4+3=7b$, Tumorstadium $\geq pT3$, lymphonodale Metastase oder positiver Resektionsrand) wurde postoperativ in 27 (46%) Fällen festgestellt (Tabelle 10), wobei die Hochstufung des Gleason-Score der häufigste Parameter war (34%). Der Parameter ungünstige Pathologie wurde nach dem jeweiligen Abbruchgrund ausgewertet (Tabelle 11). In 7% wurden Lymphknotenmetastasen beobachtet, wobei ein extraprostatitisches Tumorwachstum sowie eine Hochstufung des Gleason-Score bei allen Fällen festgestellt wurde. Die Therapie wurde bei 43 Patienten wegen Tumorprogress und bei 16 Patienten aufgrund nicht onkologischer Gründe abgebrochen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem

Auftreten von ungünstigen Pathologien nach radikaler Prostatektomie in den beiden Gruppen (P-Wert 0,24).

Tabelle 8: Abbruch der Active Surveillance (N=100)

Laufende AS*	23 (23%)
Nicht mehr unter AS	77 (77%)
Operation	59 (59%)
Radiotherapie	5 (5%)
Andere**	13 (13%)

* AS = Active Surveillance

** Lost to Follow-Up, wünschen keine Therapie, Watchful Waiting

Tabelle 9: Abbruchgründe der Active Surveillance bei prostatektomierten Patienten vor Operation (N=59)

Ohne Nachklassifikation*	16 (27%)
Nachklassifikation** anhand:	43 (73%)
Gleason-Score-Hochstufung ($\geq 7a$)	19 (32%)
PSA-Progress	13 (22%)
Anzahl der positiven Stanzen	11 (19%)

* Ohne Nachklassifikation = Angst, Rat, Miktionsbeschwerden (LUTS)

** Nachklassifikation = Hochstufung des Gleason-Score ($\geq 7a$), PSA-Progress oder ≥ 3 positive Stanzen

**Tabelle 10: Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie
(N=59)**

Ohne ungünstige Pathologie	32 (54%)
Mit ungünstiger Pathologie	27 (46%)
Gleason-Score Progress ($\geq 7b$)	20 (34%)
Upstaging ($\geq pT3$)	12 (20%)
N+	4 (7%)
Positiver Resektionsrand	11 (19%)

Tabelle 11: Auswertung des postoperativen Parameters Ungünstige Pathologie nach Abbruchgrund

Abbruchgrund	Ohne Nachklassifikation* (N:16)	Mit Nachklassifikation** (N: 43)	P-Wert
Ungünstige Pathologie: Ja	31% (5)	51% (22)	0,24
Nein	69% (11)	49% (21)	
Gleason-Score Progress ($\geq 7b$)	4	16	0,53
Upstaging ($\geq pT3$)	1	11	0,15
N+	0	4	0,57
Positiver Resektionsrand	1	10	0,26

* Ohne Nachklassifikation = Angst, Rat, Miktionsbeschwerden (LUTS)

** Nachklassifikation = Hochstufung des Gleason-Score ($\geq 7a$), PSA-Progress oder ≥ 3 positive Stenzen

4.6. Active Surveillance bei Patienten mit Prostatakarzinom mittleren Risikos

Entgegen der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom wurden auf Patientenwunsch 18 Patienten mit mittlerem Risiko mit Active Surveillance behandelt. In Tabelle 12 werden die Patientencharakteristika dargestellt. Das mediane Alter war 65 Jahre (45 bis 75 Jahre). Der mediane PSA-Wert lag bei 6,6 ng/ml. Entgegen der niedrig-Risiko Kriterien, lagen 10 Patienten über der PSA Grenze (10 ng/ml), 6 Fälle überschritten die Zahl positiver Stanzes (> 2 positive Stanze) und 4 Patienten hatten einen zu hohen Gleason-Score. Es sollte auch erwähnt werden dass 2 Patienten mehrere Parameter gleichzeitig aufwiesen. Im Verlauf wurde eine radikale Prostatektomie bei 11 Patienten durchgeführt.

4.7. Ungünstige Pathologie bei Niedrig-Risiko Prostatakarzinom vs. Patienten mit Prostatakarzinom mittleren Risikos

Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Karzinom (n=48) werden Patienten mit einem Karzinom der mittleren Risiko-Gruppe (n=11) anhand des postoperativen Parameters "Ungünstige Pathologie" gegenübergestellt (Tabelle 13). Nach medianem Follow-Up von 22 Monaten in der Gruppe mit mittlerem Risiko, sowie einem medianen Follow-up von 21 Monaten in der Gruppe mit niedrigem Risiko wurde eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Der Parameter "Ungünstige Pathologie" wurde in 23 Patienten mit niedrigem Risiko (47%) sowie in 4 (36%) Patienten mit mittlerem Risiko beobachtet und unterschied sich in beiden Gruppen nicht (P-Wert: 0,52).

Tabelle 12: Patienten unter Active Surveillance mit Prostatakarzinom mit mittlerem Risiko

Anzahl der Patienten	18
Medianes Alter	65 (45-75)
Medianes PSA ng/ml	6,6 (1,8-19,2)
Klinisches Stadium	
cT1	9 (50%)
cT2	5 (27,7%)
Keine Angabe	4 (22,3%)
Mittlere-Risiko Klassifikation anhand:	Anzahl: *
PSA >10 ng/ml	10 (55,5%)
>2 positive Stanze	6 (33,3%)
Gleason-Score $\geq 3+4=7a$	4 (22,2%)
Ungünstige Pathologie nach Prostatektomie	4 (22,2%)

* Manche Patienten wiesen mehrere Parameter gleichzeitig auf.

Tabelle 13: Ungünstige Pathologie nach Prostatektomie bei Patienten mit niedrigem sowie mittlerem Risiko

Risiko Gruppe	Niedrig (N:48)	Mittel (N:11)	P-Wert
Medianes Follow-Up (Monate)	19	26	
Ungünstige Pathologie: Ja*	23 (47%)	4 (36%)	0,52
Nein	25 (53%)	7 (64%)	
Gleason-Progress ($\geq 7b$)	16 (33%)	4 (36%)	1
Upstaging ($\geq pT3$)	10 (20%)	2 (18%)	1
N+	3 (6%)	1 (9%)	0,57
Positiver Resektionsrand	10 (20%)	1 (9%)	0,67

* Manche Patienten wiesen mehrere Parameter gleichzeitig auf.

4.8. Einfluss des Behandlers auf die Ergebnisse unter Active Surveillance

Wie bereits beschrieben hatten 59 Patienten eine operative Therapie. Bei 24% (14 Patienten) wurde die Active Surveillance in der Universitätsklinik durchgeführt. In 76% (45 Patienten) erfolgte die Active Surveillance auswärts. Insgesamt wurde die ungünstige Pathologie bei 27 Patienten beobachtet. Davon wurde bei 19 Fällen die Active Surveillance auswärts durchgeführt (Tabelle 14). Es zeigten sich also keine statistisch signifikanten Unterschiede (P-Wert 0,37).

Tabelle 14: Ungünstige Pathologie nach Therapieort der Active Surveillance

Therapieort	Auswärts	Uniklinikum	P-Wert
Anzahl	45	14	
Ohne ungünstige Pathologie	26 (58%)	6 (43%)	0,37
Mit ungünstiger Pathologie	19 (42%)	8 (57%)	

4.9. Vergleichsgruppe

214 Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, die prinzipiell Active Surveillance Kriterien aufwiesen, wurden unmittelbar nach Diagnose mittels radikaler Prostatektomie behandelt. Tabelle 15 zeigt die Patientenkriterien. Das mediane PSA war 6,06 ng/ml, bei einem Minimum von 0,7 und einem Maximum von 10 ng/ml. Alle Patienten wurden mit Gleason-Score 3+3=6 klassifiziert. In 156 Fällen lag das klinische Stadium bei cT1 und in 33 Fällen bei cT2, in 25 Fällen fehlte die Angabe bezüglich des klinischen Stadiums. Eine Ungünstige Pathologie wurde postoperativ in 29% der Fälle diagnostiziert (Tabelle 16).

Tabelle 15: Vergleichsgruppe Kriterien

Anzahl der Patienten	214
Medianes Alter	63 (44-77)
Medianes PSA ng/ml	6,06 (0,7-10)
Klinisches Stadium	
cT1	156
cT2	33
keine Angabe	25
Gleason-Score	
6	214
7	0

Tabelle 16: Ungünstige Pathologie in Vergleichsgruppe

Ohne ungünstige Pathologie	152	71%
Mit ungünstiger Pathologie	62	29%
Gleason-Score Progress ($\geq 7b$)	28	13%
Upstaging ($\geq pT3$)	25	11,6%
N+	0	0%
Positiver Resektionsrand	33	15,4%

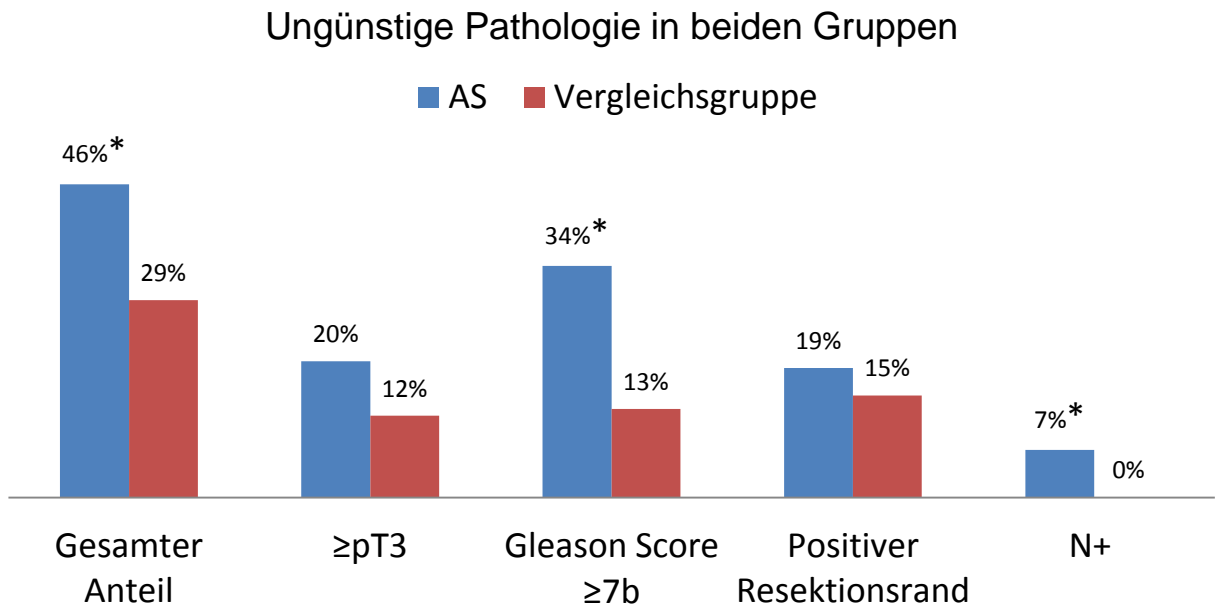
4.10. Ungünstige Pathologie in Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe

Die histopathologischen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie sowohl in der Active-Surveillance-Gruppe wie auch der Vergleichsgruppe wurden untersucht und gegenübergestellt. Das Alter und der PSA-Wert in beiden Gruppen unterschieden sich nicht (P-Werte: 0,125 und 0,66 jeweils). Abbildung 4 und Tabelle 17 zeigen das Auftreten von verhältnismäßig mehr ungünstigen Pathologien in der Active Surveillance Gruppe (46% vs. 29%; P-Wert: 0,01) - beispielsweise die Verschlechterung des Gleason-Score (34% vs. 13%, P-Wert: 0,0004). Außerdem sind lymphonodale Metastasen nur in der Active Surveillance Gruppe zu verzeichnen (4 Patienten).

Tabelle 17: Postoperative ungünstige Pathologie in Active Surveillance und Vergleichsgruppe

	AS, 100 Patienten	Vergleichsgruppe, 214 Patienten	P-Wert
Medianes PSA	6,5	6,06	0,66
Medianes Alter	65	63	0,125
Ungünstige Pathologie	27 (46%)	62 (29%)	0,01
Upstaging ($\geq pT3$)	12 (20%)	25 (12%)	0,09
Gleason-Score-Hochstufung	20 (34%)	28 (13%)	0,0004
Lymphknotenmetast.	4 (7%)	0 (0%)	0,0001
Positiver Resektionsrand	11 (19%)	33 (15%)	0,55

Abbildung 4: Ungünstige Pathologie in AS Gruppe und Vergleichsgruppe



* Statistisch signifikant

5. Diskussion

314 Patienten setzen sich aus einer Active-Surveillance-Gruppe (100 Patienten) und einer Vergleichsgruppe (214 Patienten) zusammen. Patientenverläufe und die Abbruchgründe wurden ausgewertet, sowie die pathologischen Daten nach verzögerter (1. Gruppe) oder sofortiger (2. Gruppe) radikaler Prostatektomie analysiert. Zusätzlich erfolgte die Analyse von Patienten mit Active Surveillance im Vergleich zu Patienten mit radikaler Prostatektomie anhand ungünstiger Pathologie (definiert als: Gleason-Score $\geq 4+3=7b$, Tumorstadium $\geq pT3$, lymphonodale Metastase oder positiver Resektionsrand). Im folgenden Abschnitt werden diese Analysen diskutiert und mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen verglichen.

5.1. Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie

Eine ungünstige Pathologie (wie unter 4.5. definiert) wurde nach radikaler Prostatektomie in 27 Fällen (46%) der Active-Surveillance-Gruppe festgestellt (Tabelle 10), wobei eine Hochstufung des Gleason-Score der häufigste Parameter war (34%). Die im Rahmen der PRIAS-Studie von Bul et al. publizierten postoperativen Ergebnisse in Active Surveillance Patienten zeigten in ca. 30% eine ungünstige Pathologie, wobei hier die Hochstufung des Gleason-Score eher eine untergeordnete Rolle spielte (14%) (Bul et al. 2013). Die Arbeitsgruppe von Reese et al. beschäftigte sich mit 1086 Patienten unter Active Surveillance Therapie und untersuchte, wie hoch die Rate der ungünstigen Pathologien nach radikaler Prostatektomie war. Nach medianem Follow-Up von ca. 24 Monaten wurde eine radikale Prostatektomie bei 120 Patienten (12%) durchgeführt. In

dieser Arbeit wurden ca. 27% (33 Fälle) der operierten Patienten mit einer ungünstigen Pathologie beobachtet (Reese et al. 2015). Im Vergleich zu diesen Ergebnissen war die Rate der ungünstigen Pathologien in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise hoch.

Eine Erklärung dafür könnte ein Selektionsbias sein, da die niedergelassenen Urologen ihre Active Surveillance Patienten, die einen Tumorprogress entwickeln, zur Evaluierung eines kurativen Therapieansatzes an unserem Zentrum vorstellten, wohingegen die Patienten ohne Progress nicht in unserem Zentrum vorstellig wurden. Die Begriffe ‚Undersampling‘ bzw. ‚unvollständige Probenahme‘ und ‚Understaging‘ bzw. ‚Unterschätzung des Tumorstadiums‘ bei der Diagnose sollten auch in Betracht gezogen werden. Nicht alle Patienten konnten von einem einzigen Urologen beurteilt werden, woraufhin eine gewisse Anzahl von Patienten möglicherweise einer falschen Risikogruppe zugeordnet wurden. Solche Verzerrungen könnten durch eine kurzfristige Bestätigungsbiopsie nach der Diagnose sowie ein ausgedehnteres Biopsie-Schema vermieden werden. Deswegen gibt es Anhalt dafür, dass man bei allen Patienten die Durchführung einer Bestätigungsbiopsie (a confirmatory biopsy) unmittelbar nach der Diagnose empfehlen sollte (Jain et al. 2015). Das Konzept von “Biological Grade Progression”, definiert als Wachstum von Gleason-Grad 3 auf Gleason 4 oder 5, wurde in der Literatur sehr selten beobachtet und kann vernachlässigt werden (Jain et al. 2015). Die Qualität der histopathologischen Befundung sollte auch berücksichtigt werden. In etwa 20% der Männer im Rahmen der PREFERE-Studie wurde der Erstbefund der Histologie anschließend korrigiert. Diese Korrektur hat dann zum Ausschluss der betroffenen Patienten aus dem Studienprotokoll

geführt, da die Patienten keine Niedrig-Risiko-Karzinome aufwiesen (Stöckle 2017).

Die Arbeitsgruppe von Porten et al. beschäftigte sich mit 377 Patienten unter Active Surveillance Therapie und untersuchte, wie hoch die Rate der Hochstufung des Gleason-Score oder Downgradings im Rahmen der Kontrollbiopsien ist. Circa 94% der Patienten hatten ein Gleason-Score 3+3=6 Prostatakarzinom bei der Diagnose und 77% der Patienten gehörten der Gruppe des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms an. Bei der Diagnose wurden pro Patienten 12-14 Stenzen entnommen. 35% dieser Männer wurden nach 18 Monaten Follow-up hochgestuft. Darüber hinaus hatten 98% der hochgestuften Patienten ein Gleason-Score von 3+4=7a in der Rebiopsie, die verbliebenen 2% einen Gleason-Score von 4+3=7b und 4+4=8 (Porten et al. 2011). Diese Beobachtung ist vereinbar mit unseren Ergebnissen.

Ein weiterer ungünstiger Prognoseparameter neben erhöhtem Gleason Score nach radikaler Prostatektomie ist die Lymphknotenmetastase. Anhand der Leitlinie der European Association of Urology sollte beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom keine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie durchgeführt werden, da eine Metastasierung bei solchen Patienten sehr unwahrscheinlich ist (Mottet. et al. 2016). In der Literatur sind jedoch Fälle von lymphonodaler Metastasierung bei Active Surveillance Patienten beschrieben. Die Rate ist allerdings sehr gering. Filippou et al. berichteten über eine einzige Lymphknotenmetastase (0,6%) in ihrer Arbeit, nachdem eine verzögerte radikale Prostatektomie nach 20 Monaten medianem Follow-up bei 157 Patienten durchgeführt wurde (Filippou et al. 2015). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten beobachtete die Arbeitsgruppe von Eggener et al. nur einen

Patient (4%) mit einer lymphnodalen Metastasierung. In dieser Studie wurde eine verzögerte Prostatektomie nach Active Surveillance bei 26 Patienten durchgeführt. Die gesamte Kohorte enthielt 262 Männer (Egger et al. 2013). Reese et al. beobachteten keine einzige Lymphknotenmetastase in ihren Kollektiven (Reese et al. 2015).

In unserer Klinik wird standardisiert bei jeder radikalen Prostatektomie eine Lymphadenektomie durchgeführt. Hierbei wurden in unserer Studienkohorte 4 Fälle (7%) von Lymphknotenmetastasen beobachtet. Bei diesen Patienten wurde auch ein extraprostatitisches Tumorwachstum sowie eine Hochstufung des Gleason-Score beobachtet. Soweit uns bekannt, ist unsere Arbeit die einzige, die eine sehr hohe Rate von Lymphknotenmetastasen nach Active Surveillance aufweist. In den genannten Fällen kam es sowohl zu einem Undersampling (insgesamt nur 6 Biopsien bei 2 dieser Patienten) als auch einem Understaging (ungünstige Pathologie nach Prostatektomie bei allen Patienten), was darauf schließen lässt, dass eine gewisse Anzahl von Patienten einer falschen Risikogruppe zugeordnet wurde. In einer großen Arbeit von Ross et al. wurden 14.123 Männer mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, die prinzipiell Active Surveillance Kriterien aufwiesen, unmittelbar nach der Diagnose mittels radikaler Prostatektomie behandelt. Hierbei wurde eine Lymphknotenmetastasierung bei 22 Patienten (0,15%) beobachtet. Alle Patienten wiesen ein extraprostatitisches Tumorwachstum sowie eine Hochstufung des Gleason-Score auf (Ross et al. 2012).

5.2. Active Surveillance Abbruch

Im Kollektiv von Eggener et al. wurde die Inzidenz von Tumorprogression unter Active Surveillance sowie die pathologischen Befunde nach verzögerter radikaler Prostatektomie untersucht. Hierbei wurde eine verzögerte kurative Therapie in ca. 15% (N: 43) der Fälle durchgeführt (10% Radikale Prostatektomie und 5% Radiotherapie). Das mediane Follow-up war 29 Monate (Eggener et al. 2013). Reese et. al. beschrieben, dass ca. 12% ihres Kollektivs einer radikalen Prostatektomie nach Active Surveillance zugeführt wurden (Reese et al. 2015). Unsere Analyse zeigte im Gegensatz dazu, dass die Rate an verzögerten, aktiven Therapien nach Active Surveillance sehr hoch war (64%).

Ein Vergleich der an der Uniklinik begonnene Active-Surveillance-Patienten mit den von extern zugewiesenen Patienten zeigte eine sehr hohe Abbruchrate (72% vs 38%), was durch den Therapieort erklärt werden kann. 63% der Männer aus der Kohorte wurden auswärts bei einem niedergelassenen Urologen behandelt, sodass nur die Patienten, die einen ungünstigen Verlauf oder einen Tumorprogress zeigten, zur Zweitmeinung oder kurativen Therapie in unser Zentrum verwiesen wurden. Das Kollektiv an Active Surveillance Patienten, welche beim niedergelassenen Urologen therapiert werden und aktuell auch immer noch unter Active Surveillance ist, ist vermeintlich also höher. Die signifikant höhere Abbruchrate ($p=0,0015$) in den von extern zugewiesenen Patienten unterliegt damit zumindest dem Bias, dass die Gesamtzahl der insgesamt eingeschlossenen Patienten in dieser Subgruppe nicht bekannt ist. Daher kann die Abbruchrate der Patienten von niedergelassenen Urologen nicht abschließend beziffert werden. Die interne Abbruchrate von 38% liegt

allerdings per se bereits deutlich über den in anderen Studien bei vergleichbarem Follow-up publizierten Raten.

5.3. Gründe des Active Surveillance Abbruchs

In unserer Studie waren die Gründe des Therapieabbruchs bei operierten Patienten entweder Nachklassifikation beziehungsweise Tumorprogress im Rahmen der Verlaufskontrollen (73%) oder nicht onkologische Gründe (27%) wie Patientenwunsch, begleitende Miktionsbeschwerden oder ärztlicher Rat (ohne Nachklassifikation). In beiden Gruppen wurde nach radikaler Prostatektomie kein signifikanter Unterschied bezüglich dem Auftreten einer ungünstigen Pathologie festgestellt. Hieraus kann man schließen, dass die gängigen Beobachtungsmaßnahmen manchmal unzuverlässig sind. Ähnliche Raten wurden in der Arbeit von Reese et. al. beschrieben. Die Gründe des Therapieabbruchs waren in dieser Studie in ca. 75% Tumorprogress (Nachklassifikation) oder in 24% der Fälle Therapieabbruch ohne Nachklassifikation. Eine ungünstige Pathologie wurde jedoch signifikant häufiger in der Nachklassifikationsgruppe diagnostiziert. Allerdings wurde hier festgestellt, dass nicht jeder Parameter der Verlaufskontrolle eine postoperative histopathologische Tumorprogression prognostizieren kann. Zum Beispiel hätte bei Patienten mit >2 positiven Stenzen in der Verlaufskontrolle die Strategie der Active Surveillance weiter durchgeführt werden können (Reese et al. 2015).

Während den Anfängen der Active Surveillance war die PSA Kinetik ein entsprechender Trigger um mit einer kurativen Behandlung zu beginnen. Dies war auf der einfachen Beobachtung begründet, dass die meisten Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom ein erhöhtes PSA

aufwiesen und deshalb ein stabiler PSA Wert einen stabilen Krankheitsverlauf implizierte. Bis zu dem Zeitpunkt, als das MRT genutzt werden konnte (s. Kapitel 5.6), wurde Männern unter Active Surveillance mit einer prognostisch schlechten PSA Kinetik (Verdopplungszeit < 3 Jahre) eine Therapie angeboten. Im PRIAS multiinstitutionellem Active Surveillance Register wurden 20% der Männer, basierend auf einer PSA Verdopplungszeit unter 3 Jahren, therapiert (Bul et al. 2013). Tatsächlich hatten alle 5 Männer, über die in der Toronto Kohorte berichtet wurde und die an metastasiertem Prostatakarzinom verstorben waren eine PSA Verdopplungszeit von weniger als 2 Jahre (Krakowsky et al. 2010). Allerdings stellte sich heraus, dass die PSA Kinetik eine entscheidende Limitation aufwies: Mangelnde Spezifität. Die hohe Prävalenz von entzündlich bedingten kurzfristigen PSA Anstiegen beschränkt die Verlässlichkeit der PSA Kinetik als auslösenden Faktor für den Interventionsbeginn (Ross et al. 2010). In einer Studie über die PSA Kinetik in einer großen Active Surveillance Kohorte, konnten falsch-positive PSA-Trigger (Verdopplungszeit < 3 Jahre oder PSA Velocity > 2ng/Jahr) bei 50% der stabilen unbehandelten Patienten nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten wurde weder ein Progress festgestellt, noch verstarb einer von ihnen an den Folgen seines Prostatakarzinoms (Loblaw et al. 2010). Vickers erstellte eine Metaanalyse mit mehr als 200 Patienten, die den positiv prädiktiven Wert der PSA-Kinetik bei lokal begrenztem Prostatakarzinom untersuchte. Aus den Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass die PSA-Kinetik keinen prädiktiven Wert in Bezug auf den absoluten Wert des PSA hat (Vickers et al. 2009). Zurzeit wird die PSA Kinetik dazu genutzt, Patienten mit einem höheren Risiko zu identifizieren

und nicht dazu, die Entscheidung zum kurativen Therapiebeginn zu treffen (Santok et al. 2017).

Heutzutage erkennen wir langsam, dass die aktuellen Beobachtungsmaßnahmen manchmal unzuverlässig sind und den Tumorverlauf schlecht darstellen können. Die Beschreibung der Tumoraggressivität mittels klinischer, laborchemischer und pathologischer Werkzeuge ist nicht ausreichend und sollte daher um molekulare Analysen ergänzt werden. Im Jahr 2006 und 2007 wurde festgestellt, dass die Gleason-Grade 4 und 5 für die meisten Metastasierungen und Progressionen verantwortlich sind (True et al. 2006, Tomlins et al. 2007). Hiervon ausgenommen sind die seltenen genetische Faktoren wie das TMPRSS2-ERG-Fusions-Gen und der Verlust von pTEN bei Gleason Muster 3, welche auch zu einer schlechten Prognose führen können (Pettersson et al. 2012, Lotan et al. 2015). Die Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeiten lassen schlussfolgern, dass Gleason-Score 3+3=6 Tumoren inhomogen sind und in Wahrheit aus verschiedenen Subtypen zu bestehen scheinen. Daher sollte in naher Zukunft auf biologische und genetische Werkzeuge zurückgegriffen werden, um so dem Patient die passende Risikogruppe zuzuordnen und ihm eine optimale Therapie anbieten zu können. Das beim Mammakarzinom gut bekannte BRCA2 Gen spielt auch eine Rolle bei Männern mit bestimmten Subtypen von Prostatakarzinomen. Wei et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass sich Karzinome mit diesem Gendefekt deutlich aggressiver verhalten als andere Karzinome (Wei et al. 2017).

Des Weiteren scheint der Testosteronspiegel im Serum eine prognostische Rolle zu spielen. Ferro et al. konnten feststellen, dass Niedrig-Risiko-

Patienten mit niedrigem Testosteronspiegel (<300 ng/ml) eine höhere Rate an ungünstigen Pathologien haben (63,6% vs. 12%, P-Wert: <0,001) (Ferro et al. 2017). Dieser Marker sollte in Zukunft in Active-Surveillance-Patienten im Rahmen kontrollierter Studien bestimmt und bewertet werden und ggf. als Eignungskriterium für die Active Surveillance herangezogen werden.

5.4. Patienten mit mittlerem Risiko

Gemäß der S3-Leitlinie sollte ein Active Surveillance-Kollektiv Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinomen enthalten. Allerdings gab es Patienten, die, obwohl sie die Eignungskriterien für Active Surveillance nicht erfüllten, an dieser Strategie interessiert waren. Diese Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass ihr Risiko für einen Tumorprogress hoch einzustufen ist. Aufgrund des Patientenwunsches wurde nach ausführlicher Aufklärung über die höheren Risiken ein Versuch von Active Surveillance angeboten. In der vorliegenden Arbeit wurden 18 Patienten (18%) mit mittlerem Risiko Karzinom erfasst, wobei schlussendlich eine radikale Prostatektomie in 11 Patienten durchgeführt wurde. Die Rate der ungünstigen Pathologien nach radikaler Prostatektomie war sehr niedrig und im Vergleich zu Patienten mit Niedrig-Risiko Prostatakarzinomen war der Unterschied statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 13).

Dieser Einschluss von Patienten mit Prostatakarzinomen höheren Risikos ist auch in anderen Patientenkollektiven in der Literatur zu finden. Bei Klotz wurde Active Surveillance bei älteren Patienten (>70 Jahre) mit mittlerem Risiko durchgeführt. In 18,9% überschritten die Patienten die nun geltenden Kriterien eines Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms: einen PSA-

Wert bis 15 ng/ml, das klinische Stadium (T3) oder den Gleason-Score 3+4=7a. Da das Mortalitätsrisiko für Prostatakarzinome mittleren Risikos im gesamten Studienkollektiv niedrig war (1,1%; 5/450 Patienten), fasste Klotz nach medianem Follow-up von 6 Jahren zusammen, dass die Strategie von Active Surveillance bei Männern mit mittlerem Risiko akzeptabel ist (Klotz 2012). Die Arbeit von Ploussard et al. gab ebenfalls die Empfehlung, dass Patienten mit Gleason-Score 3+4=7a noch Active Surveillance erhalten dürfen. Es wurden dazu die histopathologischen Befunde von 2323 Patienten mit Prostatakarzinom nach einer radikaler Prostatektomie analysiert. Die Patienten erfüllten sämtliche Active-Surveillance-Kriterien, allerdings lag ein Gleason-Score 3+4=7a bei allen Patienten vor. Nach einer sofortigen radikalen Prostatektomie wurden die perioperativen histopathologischen Befunde verglichen und auf die folgende Parameter ausgewertet: Up- oder downgrading des Gleason-Score, Upstaging des Tumorstadiums und die Rate der lymphonodalen Metastasen. Es wurde festgestellt, dass 50% des Kollektivs eine ungünstige Pathologie entwickelten. Allerdings hätte diese Rate auf 20% reduziert werden können, wenn strengere Eignungskriterien (PSA <10 ng/ml, PSA-Verdopplungszeit $\leq 0,15$ ng/ml/g, T1c, und ≤ 2 positive Stanzen) angewendet worden wären (Ploussard et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Arbeit von Wong et al. beobachtet. Hierbei zeigte sich kein Unterschied bzgl. der Rate eines biochemischen Rezidivs nach einer radikalen Prostatektomie in Patienten mit Gleason-Score 3+3 und 3+4. Allerdings stellte sich heraus, dass die Rate der ungünstigen Pathologie in beiden Gruppen vom Active-Surveillance-Protokoll abhängig ist. Patienten, die mit strikten Protokollen (z.B. PRIAS-Protokoll) beobachtet wurden, wiesen eine geringere Rate von ungünstigen Pathologien im Vergleich zu

denen mit gelockerten Protokollen auf (Royal Marsdon Protokoll) (21% vs. 31%, P-Wert = 0.0028) (Wong et al. 2016). Lee et al. empfiehlt auch in seiner Arbeit, anhand der niedrigen Rate ungünstiger Pathologien und Rezidiven, die Durchführung der Active Surveillance nur bei Patienten mit ‚Favorable-Gleason-Score 3+4=7a‘, definiert als: Tumorinfiltration bis 50%, PSA-Dichte ≤ 0.2 ng/ml/cm³ und ≤ 2 positiven Stanzbiopsien, wobei der Unterschied zwischen dieser Gruppe und Patienten mit Gleason-Score 3+3 nicht signifikant war (Lee et al. 2017). Gleichartige Ergebnisse wurden auch in die Arbeit von Ruiz-Cerdà et al. beobachtet (Ruiz-Cerdà et al. 2017). Darüber hinaus gehörten einem Patientenkollektiv von Matthew et al. neben den Niedrigrisiko-Patienten auch 20% Patienten der mittleren Risiko-Gruppe an. Diese Arbeit zeigte, dass diese Subgruppe mit Prostatakarzinom mittleren Risikos eine hohe Rate (50% des Kollektivs) von ungünstigen Pathologien entwickelte. Nach kurzfristigem Follow-up von 3 Jahren fasste der Autor zusammen, dass bei fehlendem Nachweis eines biochemischen Rezidivs solche Patienten mit Active Surveillance behandelt werden könnten (Cooperberg et al. 2011). Die von Nyame et al. publizierte Arbeit kam zu einer gänzlich anderen Schlussfolgerung als Godtman, welcher allen Patienten außer der ‚very low risk‘ Gruppe von einer Active Surveillance abriet. (s. Kapitel 2.8). In dieser Arbeit wurden 635 Patienten mit Active Surveillance behandelt. 18,4% (117 Männer) wurden dem mittleren bzw. hohen Risiko zugeordnet. Das Metastasenfreie Überleben bei allen Patienten lag bei 99% sowie 98% nach 5 sowie 10 Jahren. Eine kurative Therapie wurde nach 5 bzw. 10 Jahren bei 39% bzw. 51% der Fälle durchgeführt. Hierbei wurde ein biochemisches Rezidiv bei 3% bzw. 7% der Patienten beobachtet. Es wurde kein einziger relevanter Todesfall beobachtet (Nyame et al. 2017).

Im Kontrast dazu zeigte die Arbeit von Perlis et al. eine schlechte Prognose im Sinne von biochemischen Rezidiven sowie ungünstigen Pathologien bei Patienten mit Gleason-Score 3+4=7a im Vergleich zu Gleason-Score 3+3=6 Patienten (35% vs. 19%, P-Wert: <0,001). Jedoch war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar, wenn die Patienten einen PSA-Wert von ≤ 8 ng/ml mit Tumorinfiltration bis 15% haben (OR 2,55 und 2,60 jeweils) (Perlis et al. 2017).

Das Ergebnis unserer Arbeit bestätigt ebenfalls, dass die Active Surveillance bei Patienten der mittleren Risiko-Gruppe anwendbar ist. Allerdings muss ein Langzeit-Follow-up erst zeigen, in wieweit diese Einschlusskriterien auch längerfristig eine ausreichende Patientensicherheit gewährleisten können.

5.5. Ungünstige Pathologie in Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe

Sowohl in der Active Surveillance Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe wurden Patienten mit ungünstiger Pathologie nach radikaler Prostatektomie beobachtet. Diese war allerdings in der ersten Gruppe signifikant häufiger aufzufinden. Vier Faktoren könnten zu diesem Ergebnis beitragen:

1. Zeit zur Entwicklung einer ungünstigen Pathologie
2. Adhärenz zum Protokoll
3. Selektionsbias
4. Fehldiagnose: Undersampling und Understaging

Die Verzögerung der definitiven Therapie könnte teilweise erklären, warum ein pathologischer Tumorprogress innerhalb des Zeitraums der Active Surveillance auftrat. Die Komplianz zum Protokoll während der Active

Surveillance spielt eine wichtige Rolle. Wie oben beschrieben, wurden die Verlaufsbiopsien nicht regelmäßig bei allen Patienten durchgeführt (s. oben 4.3). Dies könnte durch die schlechte Adhärenz des Patienten oder die ärztliche Betreuung verursacht sein, woraus eine schlechtere Beurteilung und Beobachtung des Patienten und seines Tumors resultiert. Eine andere Erklärung für die hohe Rate ungünstiger Pathologien ist wieder der Selektionsbias in der Active-Surveillance-Gruppe, wobei vornehmlich die Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium und somit nicht mehr indizierter Active Surveillance zur kurativen Therapie vorgestellt wurden. Die Möglichkeit eines ‚Undersampling‘ oder ‚Understaging‘ bei der Diagnose besteht ebenso. Nicht alle Patienten erhielten eine Bestätigungsbiopsie nach der Diagnose. Eine radikale Prostatektomie wurde bei 17 Fällen ohne Bestätigungs- bzw. Verlaufsbiopsie durchgeführt. Auch in der Vergleichsgruppe wurden die Patienten nicht durch einen einzigen Urologen beurteilt, woraus eine subjektive Fehlerquelle in der Risikoeinschätzung resultiert. Es konnte trotzdem eine niedrige Rate von ungünstigen Pathologien beobachtet werden. Des Weiteren hat die Verzögerung einer definitiven Therapie nach der Active Surveillance einen Einfluss auf die ungünstigen Pathologien und eventuell auf den Tumorprogress. Nach unserem Wissensstand ist diese Arbeit die einzige, die einen Zusammenhang zwischen der verzögerten radikalen Prostatektomie und der ungünstigen Pathologie bei Niedrig-Risiko-Karzinomen im Rahmen der Active Surveillance zeigt. Es wurde in vielen Arbeiten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe, s. Tabelle 18) beobachtet (Warlick et al. 2006, van den Bergh et al. 2010, Dall’Era et al. 2011, Tosoian et al. 2016). Beispielweise wurden in der Arbeit von Tosoian et al. Active-Surveillance-

Patienten (n=89) gegen sofortige radikale Prostatektomie-Patienten (n=3788) anhand des postoperativen Parameters “Ungünstige Pathologie“ gegenübergestellt. Nach medianem Follow-Up von 2 Jahren wurde eine radikale Prostatektomie bei der ersten Gruppe durchgeführt. Der Parameter “Ungünstige Pathologie“ wurde in 21,3% sowie in 17% der Patienten beobachtet (P-Wert: 0,32). Eine große Limitation dieser Arbeit ist die geringe Zahl der Prostatektomie Patienten nach Active Surveillance (Tosoian et al. 2016).

Tabelle 18: Ungünstige Pathologie in Active Surveillance vs. Vergleichsgruppe

Arbeitsgruppe	Jahr	Active Surveillance (N)	Vergleichsgruppe (N)	UP (N)*	P-Wert
Warlick et al	2006	38	150	9 vs. 16	0,81
van den Bergh et al	2010	69	158	19 vs. 36	0,40
Dall’Era et al	2011	33	278	10 vs. 98	0,57
Tosoian et al	2016	89	3788	19 vs. 643	0,32

* ungünstigen Pathologie in Active Surveillance und Vergleichsgruppe

5.6. Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) und gewebebasierter Tests

Eine Langzeit-Überwachung ist unbedingt erforderlich, um den Tumorverlauf unter Active Surveillance gut beurteilen zu können. Die MRT-Fusionsbiopsie ist ein vielversprechender Ansatz zur besseren Detektion

des Prostatakarzinoms bzw. Tumorstadiums. Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) entwickelte eine evidenzbasierte Leitlinie für das multiparametrische Prostata-MRT, welche die klinische Indikation, die minimalen und optimalen Anforderungen an die Bildgebung, sowie eine strukturierte Kategorisierung, bekannt als Prostate Imaging and Reporting and Data System (PI-RADS) (Barentsz et al. 2012, Weinreb et al. 2016), beinhaltet. Das Klassifikationsschema nach PI-RADS basiert auf der Likert Skala, welche für jede suspekte Läsion und deren Erscheinungsbild im MRT einen Punktwert (Score) von 1 bis 5 vergibt. Eine Läsion im MRT, die als PI-RADS 4 oder 5 beschrieben wurde, hat einen positiv prädiktiven Wert für ein high-grade Karzinom. Solche Läsionen sind durch eine hypodense Darstellung in der T2-Wichtung und eine verminderte Diffusion und vermehrte Kontrastmittelanreicherung charakterisiert. Da sie eine hohe Sensitivität aufweisen, sollte sich eine gezielte MRT-gesteuerte Prostatabiopsie solcher Befunde anschließen (Barentsz et al. 2016, Deutsche Krebsgesellschaft 2017, Woo et al. 2017). Die konventionell durchgeführte, Ultraschall-gesteuerte Biopsie ist essentiell zum Monitoring einer Active Surveillance. Diese hat aber Nachteile, wie die erektile Dysfunktion, Urosepsis und Undersampling. Das MRT spielt eine immer wichtigere Rolle in der Active Surveillance und kann mittlerweile zur Biopsie fusioniert werden. Diese neue Innovation hat das Potential den Nachteil des Undersamplings zu vermindern (Peltier et al. 2015, Siddiqui et al. 2015, Filson et al. 2016, Porpiglia et al. 2016). In der Literatur finden sich bis jetzt keine Studien, die klären, ob die anderen Nachteile der Ultraschall-gesteuerten Biopsie durch die MRT Fusionsbiopsie zu vermeiden sind. Des Weiteren liefert das MRT häufig falsch-positive Ergebnisse (Ahmed et al. 2017). Nach aktuellem Wissensstand existiert

keine Evidenz für den Einfluss des MRTs auf die Mortalität oder Morbidität des Prostatakarzinoms. Aufgrund dieser Fakten wurde in der Konsultationsfassung der neuen S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms die Nutzung des MRTs bei therapierelevanten, spezifischen Problemen in der Primärdiagnostik, nicht jedoch für den routinemäßigen Einsatz empfohlen. Zusätzlich sehen die Autoren der S3-Leitlinie einen Stellenwert des MRTs bei Active Surveillance Patienten, um hier die Sicherheit zu erhöhen (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Es ist denkbar, dass ein MRT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei allen neu diagnostizierten Prostatakarzinomen die Ergebnisse der Active Surveillance noch verbessern könnte, indem die versteckten „potentiell aggressiven Tumore“ deutlich früher erkannt werden. Es stellt sich zunehmend heraus, dass Patienten mit einem Gleason-Score 3+4=7a einen sehr ähnlichen Tumorverlauf wie Patienten mit Gleason-Score 3+3=6 aufweisen (s. Abschnitt 5.4 Patienten mit mittlerem Risiko). Diese Patienten könnten zusätzlich für Active Surveillance geeignet sein. Der MRT-morphologische Ausschluss eines großvolumigen high-grade Tumors ist bei diesen Patienten besonders wichtig (Klotz 2015). Lai et al entwickelten ein Nomogramm, durch welches man mittels multipler MRT-graphischer Parameter, PSA-Dichte und dem Zeitraum zwischen den Biopsien eine Hochstufung des Gleason-Score im Rahmen der Active Surveillance beobachten kann. Hierbei wurden folgende statistischen Maße betrachtet: Sensitivität (80%), Spezifität (81%), positive (57%) und negative (92%) prädiktive Werte (Lai et al. 2017). Als kurzfristiger Endpunkt könnte der Parameter ‚ungünstige Pathologie‘ nach einer sofortiger Prostatektomie mit der präoperativen MRT-Morphologie korreliert werden und ein Nomogramm erstellt werden. Diese Korrelation müsste vorher noch

genauer in Bezug auf ihre Validität untersucht werden, bevor sie in die Active Surveillance integriert werden kann.

Wie bereits erklärt wurde, zeigen Patienten unter Active Surveillance eine breite Spanne an Verläufen, wie es auch der Heterogenität des Prostatakarzinoms und der variablen Genauigkeit der diagnostischen Tests entspricht. Zurzeit liegen zu wenige randomisierte prospektive Daten bezüglich der Verwendung von genetischen Testverfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms vor. Dennoch haben aktuelle Untersuchungen, wenn auch retrospektiv, vielversprechende Ergebnisse erbracht, die die weitere Forschung zu diesem Thema fördern (Jhavar et al. 2008, Makarov et al. 2008, Isharwal et al. 2010, Isharwal et al. 2011, McGuire et al. 2012, Cooperberg et al. 2013, Goh et al. 2013, Lee et al. 2016). Bei den Patienten unter Active Surveillance profitieren vor allem solche mit anscheinend niedrigmaligner Erkrankung von gewebebasierten genetischen Untersuchungen, damit auch potentiell zu selten detektierte, okkulte Malignome entdeckt werden (Klein et al. 2014, van den Bergh et al. 2014, Cullen et al. 2015).

Es wurden verschiedene genetische Testverfahren entwickelt (Beispielweise: Oncotype DX und Decipher) um den Einschluss von Männern mit neudiagnostiziertem Prostatakarzinom in ein Active Surveillance Protokoll zu erleichtern. Im nächsten Abschnitt wird über 2 verschieden genetischen Testverfahren berichtet.

Oncotype DX ist ein genetisches Testverfahren, das die Reverse-Transkriptase PCR (RT-PCR) nutzt, um molekulare Merkmale, die sich mit einem Prostatakarzinom assoziieren lassen, abschätzen zu können. Mit dem Test wird die Expression von 17 Genen aus verschiedenen biologischen Signalwegen gemessen, woraus sich der Genomic Prostate

Score (GPS) zusammensetzt (van den Bergh et al. 2014, Moschini et al. 2016). Dieser wurde zunächst verwendet, um das Rezidivrisiko nach radikaler Prostatektomie vorherzusagen. Im Anschluss konnte gezeigt werden, dass sich damit der Nachweis von ungünstigen pathologischen Eigenschaften, wie einem hohen Gleason Score oder organüberschreitendem Wachstum in den Biopsien der für Active Surveillance geeigneten Patienten verbessern ließ (Klein et al. 2014, van den Bergh et al. 2014, Cullen et al. 2015).

Das zweite Testverfahren (Decipher) nutzt Microarrays, die das komplette Transkriptom untersuchen, um 1,4 Millionen Genmarker zu analysieren, die 46.000 kodierende und nichtkodierende RNA Sequenzen bilden. Der Decipher Test erstellt für jeden Patienten einen genetischen Klassifikator (GC), welcher 22 Gene berücksichtigt, die mit dem Prostatakarzinom stark assoziiert sind (Karnes et al. 2013). In verschiedenen Studien konnte Decipher, als Methode zur Abschätzung der Metastasierung, des Rezidivrisikos und der Prostatakarzinom-Sterblichkeit bei Patienten mit einem Hoch-Risiko-Karzinom validiert werden (Karnes et al. 2013, Alshalalfa et al. 2015, Moschini et al. 2016). Die Decipher Werte zwischen der Biopsie und der radikalen Prostatektomie korrelierten stark miteinander und implizieren Decipher eine wichtige Stellung bei der Diagnostik und Risikoabschätzung. Ein Hoch-Risiko GC zum Zeitpunkt der Biopsie konnte mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen und auch Fernmetastasen assoziiert werden (Knudsen et al. 2016, Lee et al. 2016).

5.7. Limitationen

Die Limitationen dieser Arbeit liegen zum einem in dem retrospektiven Teil der Datenerhebung, hier konnte ein Selektionsbias im Rahmen der Patientenrekrutierung nicht vermieden werden. Trotzdem ist es uns gelungen die Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser Verzerrung adäquat auszuwerten. Weiter ist es bekannt, dass bei der Beurteilung des Risikos der Prostatakarzinom Patienten die Subjektivität des Begutachters eine Rolle spielt. Durch ein standardisiertes Protokoll kann dieser Störfaktor minimiert werden. Ähnlich verhält es sich mit der Beurteilung der histologischen Tumorgewebe durch unterschiedliche Pathologen. Wie in jeder größeren Studie konnten im prospektiven Teil unserer Studienpopulation nicht alle Patienten einem Follow-up zugeführt werden. Die Hauptlimitation dieser Arbeit liegt jedoch im generellen Studiendesign mit einer Vermischung von prospektiven und retrospektiven Anteilen und jeweils geringen Fallzahlen.

5.8. Schlussfolgerung

Die Active Surveillance ist eine anerkannte Therapieoption bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, vor allem, wenn eine Verzögerung kurativer Therapien vom Patienten gewünscht wird. Aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs führt nicht jedes untherapierte Prostatakarzinom zum Tod des Tumorträgers. Aus diesem Grund wurde speziell für solche Tumore das Konzept der Active Surveillance entwickelt.

In dieser Arbeit wurden Patienten (n=59) unter Active Surveillance mit radikaler Prostatektomie im Verlauf und Active-Surveillance-Kandidaten (n=214) mit initialer Prostatektomie verglichen. Hierbei wurde unter anderem der postoperative Parameter „Ungünstige Pathologie“ evaluiert. Ein histopathologischer Tumorprogress war in der Gruppe der Active-Surveillance-Patienten signifikant häufiger im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Diese paradoxe Beobachtung wirft die Frage auf, ob die individuellen Voraussetzungen zum Einschluss in Active Surveillance überdacht werden sollten. Zusätzlich erscheint es wesentlich, dass zukünftig sowohl bildmorphologische, als auch molekulardiagnostische Verbesserungen der Active Surveillance mehr Sicherheit verleihen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmed, H. U., A. El-Shater Bosaily, L. C. Brown, R. Gabe, et al. (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 10071:815-822.
2. Alshalalfa, M., A. Crisan, I. A. Vergara, M. Ghadessi, et al. (2015) Clinical and genomic analysis of metastatic prostate cancer progression with a background of postoperative biochemical recurrence. *BJU Int* 4:556-567.
3. Anderson, J., S. Burney, J. E. Brooker, L. A. Ricciardelli, et al. (2014) Anxiety in the management of localised prostate cancer by active surveillance. *BJU Int*:55-61.
4. Banerji, J. S., L. M. Hurwitz, J. Cullen, E. M. Wolff, et al. (2017) A prospective study of health-related quality-of-life outcomes for patients with low-risk prostate cancer managed by active surveillance or radiation therapy. *Urol Oncol* 5:234-242.
5. Barentsz, J. O., J. Richenberg, R. Clements, P. Choyke, et al. (2012) ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 4:746-757.
6. Barentsz, J. O., J. C. Weinreb, S. Verma, H. C. Thoeny, et al. (2016) Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol* 1:41-49.
7. Bill-Axelson, A., L. Holmberg, H. Garmo, J. R. Rider, et al. (2014) Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 10:932-942.
8. Bul, M., X. Zhu, R. Valdagni, T. Pickles, et al. (2013) Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 4:597-603.
9. Cooperberg, M. R., J. M. Broering, P. W. Kantoff, P. R. Carroll (2007) Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 3 Pt 2:S14-19.
10. Cooperberg, M. R., J. E. Cowan, J. F. Hilton, A. C. Reese, et al. (2011) Outcomes of Active Surveillance for Men With Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2:228-234.
11. Cooperberg, M. R., J. P. Simko, J. E. Cowan, J. E. Reid, et al. (2013) Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 11:1428-1434.
12. Cullen, J., I. L. Rosner, T. C. Brand, N. Zhang, et al. (2015) A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol* 1:123-131.
13. D'Amico, A. V., R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, et al. (1995) A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1:131-138.
14. Dall'Era, M. A., J. E. Cowan, J. Simko, K. Shinohara, et al. (2011) Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int* 8:1232-1237.
15. Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2017). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
16. Edge, S. B. C. C. Compton (2010) The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 6:1471-1474.
17. Eggener, S. E., A. Mueller, R. K. Berglund, R. Ayyathurai, et al. (2013) A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 1 Suppl:S19-25; discussion S25.

18. Epstein, J. I. (2011) Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 3:790-797.
19. Epstein, J. I., L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, et al. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2:244-252.
20. Ercole, B., S. R. Marietti, J. FineP. C. Albertsen (2008) Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era. *J Urol* 4:1336-1339; discussion 1340-1331.
21. Ferro, M., G. Lucarelli, D. Bruzzese, G. Di Lorenzo, et al. (2017) Low serum total testosterone level as a predictor of upstaging and upgrading in low-risk prostate cancer patients meeting the inclusion criteria for active surveillance. *Oncotarget* 11:18424-18434.
22. Filippou, P., C. J. Welty, J. E. Cowan, N. Perez, et al. (2015) Immediate Versus Delayed Radical Prostatectomy: Updated Outcomes Following Active Surveillance of Prostate Cancer. *Eur Urol* 3:458-463.
23. Filson, C. P., S. Natarajan, D. J. Margolis, J. Huang, et al. (2016) Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 6:884-892.
24. Godtman, R. A., E. Holmberg, A. Khatami, C. G. Pihl, et al. (2016) Long-term Results of Active Surveillance in the Goteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 5:760-766.
25. Goh, C. L., E. J. Saunders, D. A. Leongamornlert, M. Tymrakiewicz, et al. (2013) Clinical implications of family history of prostate cancer and genetic risk single nucleotide polymorphism (SNP) profiles in an active surveillance cohort. *BJU Int* 5:666-673.
26. Hamdy, F. C., J. L. Donovan, J. A. Lane, M. Mason, et al. (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 15:1415-1424.
27. Heidenreich, A., P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, et al. (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 1:124-137.
28. Isharwal, S., D. V. Makarov, H. B. Carter, J. I. Epstein, et al. (2010) DNA content in the diagnostic biopsy for benign-adjacent and cancer-tissue areas predicts the need for treatment in men with T1c prostate cancer undergoing surveillance in an expectant management programme. *BJU Int* 3:329-333.
29. Isharwal, S., D. V. Makarov, L. J. Sokoll, P. Landis, et al. (2011) ProPSA and Diagnostic Biopsy Tissue DNA Content Combination Improves Accuracy to Predict Need for Prostate Cancer Treatment Among Men Enrolled in an Active Surveillance Program. *Urology* 3:763.e761-763.e766.
30. Jain, S., A. Loblaw, D. Vesprini, L. Zhang, et al. (2015) Gleason Upgrading with Time in a Large Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *J Urol* 1:79-84.
31. Jhavar, S., J. Bartlett, G. Kovacs, C. Corbishley, et al. (2008) Biopsy tissue microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance. *Prostate Cancer And Prostatic Diseases*:143.
32. Johns, L. E.R. S. Houlston (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 9:789-794.
33. Karnes, R. J., E. J. Bergstralh, E. Davicioni, M. Ghadessi, et al. (2013) Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol* 6:2047-2053.
34. Khatami, A., G. Aus, J. E. Damber, H. Lilja, et al. (2007) PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 1:170-174.

35. Klein, E. A., M. R. Cooperberg, C. Magi-Galluzzi, J. P. Simko, et al. (2014) A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 3:550-560.
36. Klotz, L. (2012) Active surveillance for low-risk prostate cancer. *F1000 Med Rep*:16.
37. Klotz, L. (2012) Active surveillance: the Canadian experience with an "inclusive approach". *J Natl Cancer Inst Monogr* 45:234-241.
38. Klotz, L. (2015) Defining 'progression' and triggers for curative intervention during active surveillance. *Curr Opin Urol* 3:258-266.
39. Klotz, L. (2017) Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* 10:80.
40. Klotz, L., L. Zhang, A. Lam, R. Nam, et al. (2010) Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1:126-131.
41. Knudsen, B. S., H. L. Kim, N. Erho, H. Shin, et al. (2016) Application of a Clinical Whole-Transcriptome Assay for Staging and Prognosis of Prostate Cancer Diagnosed in Needle Core Biopsy Specimens. *J Mol Diagn* 3:395-406.
42. Krakowsky, Y., A. Loblaw, L. Klotz (2010) Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 1:131-135.
43. Lai, W. S., J. B. Gordetsky, J. V. Thomas, J. W. Nix, et al. (2017) Factors predicting prostate cancer upgrading on magnetic resonance imaging-targeted biopsy in an active surveillance population. *Cancer* 11:1941-1948.
44. Lee, H., I. J. Lee, S. S. Byun, S. E. Lee, et al. (2017) Favorable Gleason 3 + 4 Prostate Cancer Shows Comparable Outcomes With Gleason 3 + 3 Prostate Cancer: Implications for the Expansion of Selection Criteria for Active Surveillance. *Clin Genitourin Cancer* 6:e1117-e1122.
45. Lee, H. J., K. Yousefi, Z. Haddad, F. Abdollah, et al. (2016) Evaluation of a genomic classifier in radical prostatectomy patients with lymph node metastasis. *Research and Reports in Urology*:77-84.
46. Loblaw, A., L. Zhang, A. Lam, R. Nam, et al. (2010) Comparing prostate specific antigen triggers for intervention in men with stable prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 5:1942-1946.
47. Loeb, S., Q. Zhou, U. Siebert, U. Rochau, et al. (2017) Active Surveillance Versus Watchful Waiting for Localized Prostate Cancer: A Model to Inform Decisions. *Eur Urol* 6:899-907.
48. Lotan, T. L., F. L. Carvalho, S. B. Peskoe, J. L. Hicks, et al. (2015) PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Mod Pathol* 1:128-137.
49. Makarov, D. V., C. Marlow, J. I. Epstein, M. C. Miller, et al. (2008) Using Nuclear Morphometry to Predict the Need for Treatment Among Men With Low Grade, Low Stage Prostate Cancer Enrolled in a Program of Expectant Management With Curative Intent. *Prostate* 2:183-189.
50. McGuire, B. B., B. T. Helfand, S. Kundu, Q. Hu, et al. (2012) Association of prostate cancer risk alleles with unfavourable pathological characteristics in potential candidates for active surveillance. *BJU Int* 3:338-343.
51. Moschini, M., M. Spahn, A. Mattei, J. Chevillet, et al. (2016) Incorporation of tissue-based genomic biomarkers into localized prostate cancer clinics. *BMC Med*:67.
52. Mottet, N., J. Bellmunt, E. Briers, M. Bolla, et al. (2016) EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*:146.
53. Moyer, V. A. (2012) Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*.
54. Nyame, Y. A., N. Almassi, S. C. Haywood, D. J. Greene, et al. (2017) Intermediate-Term Outcomes for Men with Very Low/Low and Intermediate/High Risk Prostate Cancer Managed by Active Surveillance. *J Urol* 3:591-599.
55. Peltier, A., F. Aoun, M. Lemort, F. Kwizera, et al. (2015) MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naive men. *Biomed Res Int*:571708.

56. Perlis, N., R. Sayyid, A. Evans, T. Van Der Kwast, et al. (2017) Limitations in Predicting Organ Confined Prostate Cancer in Patients with Gleason Pattern 4 on Biopsy: Implications for Active Surveillance. *J Urol* 1:75-83.
57. Pettersson, A., R. E. Graff, S. R. Bauer, M. J. Pitt, et al. (2012) The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1497-1509.
58. Ploussard, G., H. Isbarn, A. Briganti, P. Sooriakumaran, et al. (2015) Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol* 2:71 e71-79.
59. Porpiglia, F., L. D. E., R. Passera, M. Manfredi, et al. (2016) Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer Res* 9:4833-4839.
60. Porten, S. P., J. M. Whitson, J. E. Cowan, M. R. Cooperberg, et al. (2011) Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 20:2795-2800.
61. Reese, A. C., Z. Feng, P. Landis, B. J. Trock, et al. (2015) Predictors of Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy Following Initial Active Surveillance. *Urology* 5:991-997.
62. Robert Koch-Institut (Hrsg), D. G. d. e. K. i. D. e. V. H. (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012.
63. Ross, A. E., S. Loeb, P. Landis, A. W. Partin, et al. (2010) Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 17:2810-2816.
64. Ross, H. M., O. N. Kryvenko, J. E. Cowan, J. P. Simko, et al. (2012) Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 9:1346-1352.
65. Ruiz-Cerda, J. L., L. Lorenzo Soriano, D. Ramos-Soler, L. Marzullo-Zucchet, et al. (2017) 3+4 = 6? Implications of the stratification of localised Gleason 7 prostate cancer by number and percentage of positive biopsy cores in selecting patients for active surveillance. *Actas Urol Esp*.
66. Santok, G. D. R., A. Abdel Raheem, L. H. C. Kim, K. Chang, et al. (2017) Prostate-specific antigen 10–20 ng/mL: A predictor of degree of upgrading to ≥ 8 among patients with biopsy Gleason score 6. *Investig Clin Urol* 2:90-97.
67. Siddiqui, M. M., S. Rais-Bahrami, B. Turkbey, A. K. George, et al. (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama* 4:390-397.
68. Stöckle, M. (2017) [Is there still a role for active surveillance in prostate cancer?]. *Urologe A* 9:1099-1108.
69. Syed, J. S., J. Javier-Desloges, S. Tatzel, A. Bhagat, et al. (2017) Current Management Strategy for Active Surveillance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2:11.
70. Tomlins, S. A., R. Mehra, D. R. Rhodes, X. Cao, et al. (2007) Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet* 1:41-51.
71. Tosoian, J. J., H. B. Carter, A. Lepor, S. Loeb (2016) Active Surveillance for Prostate Cancer: Contemporary State of Practice. *Nature reviews. Urology* 4:205-215.
72. Tosoian, J. J., D. Sondi, B. J. Trock, P. Landis, et al. (2016) Pathologic Outcomes in Favorable-risk Prostate Cancer: Comparative Analysis of Men Electing Active Surveillance and Immediate Surgery. *Eur Urol* 4:576-581.
73. True, L., I. Coleman, S. Hawley, C. Y. Huang, et al. (2006) A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 29:10991-10996.
74. van den Bergh, R. C., H. U. Ahmed, C. H. Bangma, M. R. Cooperberg, et al. (2014) Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 6:1023-1031.

75. van den Bergh, R. C., M. L. Essink-Bot, M. J. Roobol, F. H. Schroder, et al. (2010) Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol* 5:1786-1791.
76. van den Bergh, R. C., S. Roemeling, M. J. Roobol, G. Aus, et al. (2009) Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU Int* 11:1472-1477.
77. van den Bergh, R. C. N., E. W. Steyerberg, A. Khatami, G. Aus, et al. (2010) Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 5:1281-1290.
78. Venderbos, L. D. F., S. Aluwini, M. J. Roobol, L. P. Bokhorst, et al. (2017) Long-term follow-up after active surveillance or curative treatment: quality-of-life outcomes of men with low-risk prostate cancer. *Qual Life Res* 6:1635-1645.
79. Vickers, A. J., C. Savage, M. F. O'Brien, H. Lilja (2009) Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 3:398-403.
80. Warlick, C., B. J. Trock, P. Landis, J. I. Epstein, et al. (2006) Delayed Versus Immediate Surgical Intervention and Prostate Cancer Outcome. *Journal of the National Cancer Institute* 5:355-357.
81. Wei, L., J. Wang, E. Lampert, S. Schlanger, et al. (2017) Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. *Eur Urol* 2:183-192.
82. Wein, A. J. (2012). Campbell-Walsh Urology – 10th ed.
83. Weinreb, J. C., J. O. Barentsz, P. L. Choyke, F. Cornud, et al. (2016) PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 1:16-40.
84. Wilcox, C. B., D. Gilbour, M. Louie-Johnsun (2014) Anxiety and health-related quality of life (HRQL) in patients undergoing active surveillance of prostate cancer in an Australian centre. *BJU Int*:64-68.
85. Wong, L. M., V. Tang, J. Peters, A. Costello, et al. (2016) Feasibility for active surveillance in biopsy Gleason 3 + 4 prostate cancer: an Australian radical prostatectomy cohort. *BJU Int*:82-87.
86. Woo, S., C. H. Suh, S. Y. Kim, J. Y. Cho, et al. (2017) Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2:177-188.
87. Xia, J., B. J. Trock, M. R. Cooperberg, R. Gulati, et al. (2012) Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 19:5471-5478.

7. Publikationen / Dank

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- Deutsche Gesellschaft für Urologie - DGU 2014 Kongress
Vortrag: Active Surveillance: Erste Erfahrungen und pathologische Verlaufsergebnisse
- Deutsche Gesellschaft für Urologie - DGU 2015 Kongress
Vortrag: Aktive Therapie nach Active Surveillance: Eine Analyse nach Therapieabbruch
- Südwestdeutsche Gesellschaft für Urologie - SWDGU 2015 Kongress
Vortrag: Active Surveillance des Prostatakarzinoms: klinische Erfahrungen und pathologische Verlaufsergebnisse nach operativer Therapie
- Deutsche Gesellschaft für Urologie - DGU 2016 Kongress
Ein kurzfristiges Follow-up nach radikaler Prostatektomie bei Active Surveillance Patienten und Kandidaten mit low-risk Prostatakarzinom
- Deutsche Gesellschaft für Urologie - DGU 2017 Kongress
Sofortige vs. verzögerte radikale Prostatektomie – ein Vergleich nach Active Surveillance beim low risk Prostatakarzinom

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Stöckle und insbesondere Herrn PD Dr. med. M. Saar für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit danken.

Die überaus geduldige Betreuung und zügige Bearbeitung von auftretenden Problemen durch Herrn PD Dr. Saar war einzigartig.

Gewidmet ist die Arbeit meinen lieben Eltern Taisseer und Abeer, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets toll unterstützt haben.

Außerdem möchte ich meiner lieben Frau Lamis für jegliche Unterstützung und Motivation im Rahmen dieser Doktorarbeit danken.