



Verzögerte Prostatektomie nach Active Surveillance – eine prospektive Patientenbeobachtung

Zaid Al-Kailani · Johannes Linxweiler · Stefan Siemer · Michael Stöckle · Matthias Saar
 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die psychische Belastung und die ständigen klinischen Kontrollen unter Active Surveillance (AS) sind als Nebenwirkungen der Therapie nicht zu vernachlässigen. Daher stellt die erfolgreiche Umsetzung des Konzepts der AS in der Praxis eine Herausforderung für Patienten und Behandler dar.

Material und Methoden: In dieser Arbeit wird ein monozentrisches Patientenkollektiv mit verzögerter radikaler Prostatektomie (vRP) nach AS hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika, den Gründen für einen Abbruch der AS sowie dem Auftreten einer ungünstigen Pathologie (UP) im Vergleich zu einer gematchten Kohorte mit sofortiger RP analysiert. p -Werte wurden mit χ^2 -Test berechnet.

Ergebnisse: Aus einer vRP-Gruppe ($n = 74$) und einer Vergleichsgruppe mit sofortiger RP ($n = 214$) setzen sich 288 Patienten zusammen. Nach einem medianen Follow-up von 21 Monaten wurde einer RP durchgeführt. Eine UP im RP-Präparat (Gleason-Score $\geq 7b$, $\geq pT3a$, R1 oder N+) wurde signifikant häufiger in der vRP-Gruppe als in der gematchten Kontrollgruppe beobachtet (45% vs. 29%, $p = <0,001$).

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen viele Defizite bei der Anwendung von AS in der Praxis auf. Die onkologische Sicherheit ist im klinischen Alltag unter Anwendung der bisherigen Beobachtungsmaßnahmen noch unzureichend. Daher erscheint es wichtig, zukünftig in AS-Programme eingeschleuste Patienten sorgfältiger auszuwählen, diese noch stringenter anzubinden und bildmorphologische (mpMRT) sowie in Zukunft auch molekulardiagnostische Methoden zu implementieren, um der AS mehr Sicherheit verleihen.

Schlüsselwörter

Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom · Verzögerter Prostatektomie · Ungünstige Pathologie · Upgrading · Upstaging

Hintergrund und Fragestellung

Die Active Surveillance (AS) ist eine leitliniengerechte Therapieoption für Patienten mit einem Prostatakarzinom, v. a. wenn eine Verzögerung kurativer Therapien und der möglicherweise mit diesen einhergehenden Komplikationen (wie erektiler Dysfunktion und Harninkontinenz) gewünscht wird [3]. Nicht jeder Patient, der sich einer Prostatektomie unterzieht, würde ohne Operation zwangsweise an diesem Tumor versterben. AS ist also auch ein Versuch,

die kurative Therapie möglichst auf solche Patienten zu begrenzen, die sie wirklich brauchen, um damit den Anteil an Übertherapie zu reduzieren.

Im Kern basiert das Konzept der AS auf zwei wesentlichen Grundvoraussetzungen [18]:

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



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Einschlusskriterien Active Surveillance (AS) am Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS)			
Stadium	PSA	Gleason-Score	Anzahl positiver Stanzten
≤ T2c	≤ 10 ^a	≤ 3 + 3 ^a	≤ 2 ^b
3 positiven Stanzten, 1 Patient mit 4 positiven Stanzten und 1 Patient mit 12 positiven Stanzten			
^a Bei Patienten mit mittlerem Risiko: PSA ≤ 20 ng/ml, Gleason-Score ≤ 7b			
^b 6 Patienten aus der mittleren Risikogruppe hatten > 2 positive Stanzten wie Folgendes: 4 Patienten mit			

ausreichendem Zeitpuffer und ausreichender Verlässlichkeit voraussagen und dem Patienten somit zuverlässig noch eine rechtzeitige kurative Therapie ermöglichen.

Es gilt also der Grundsatz, dass eine invasive Behandlung so spät wie möglich, bei vielen gar nicht, aber so rechtzeitig erfolgen sollte, dass möglichst keiner am Tumor stirbt. Besonders intensive ärztliche Begleitung und Beratung sind daher erforderlich. Da eine allgemeingültige, präzise Definition der oben genannten Kriterien äußerst schwierig bis unmöglich sein dürfte, wird in den letzten Jahren eine intensive Diskussion hinsichtlich der optimalen Einschluss- und Abbruchkriterien der AS geführt. Vor dem Hintergrund dieser Fragestellungen sind die kontinuierliche Erfassung von Ergebnissen im klinischen Alltag praktizierter AS-Programme und die regelmäßige Anpassung des AS-Protokolls auf der Grundlage hierbei gewonnener Erkenntnisse unerlässlich.

Durch zahlreiche retro- sowie prospektive Studien ist das Konzept der AS so gefestigt, dass eine Leitlinienempfehlung erfolgt ist [4]. Jedoch konnte die onkologische Sicherheit der AS im Vergleich zur kurativen Therapie nach einem ausreichenden Follow-up > 10 Jahre noch nicht ausreichend belegt werden. Eine der diesbezüglich bedeutendsten Studien ist der ProtecT-Trial. Hier konnte festgestellt werden, dass eine Metastasierung mehr als doppelt so häufig in der dort sog. Active-monitoring-Gruppe gegenüber der Patientengruppe nach radikaler Prostatektomie (RP) auftritt (33 vs. 13 Fälle). Diese Ergebnisse gelten auch für die Tumorprogression (112 vs. 46 Fälle). Diese ungünstige metastasenfreie Zeit könnte neben Gesundheitsschäden auch einen negativen Einfluss auf wirtschaftliche Aspekte durch die Applikation von teuren Systemtherapien haben. In der vorliegenden Arbeit wird das

eigene Patientenkollektiv mit verzögerter Prostatektomie nach AS bezüglich klinischer Einschlusskriterien, Follow-up und Gründen für einen Therapieabbruch analysiert. Die histopathologischen Ergebnisse der nach AS radikal prostatektomierten Patienten werden einer Vergleichsgruppe (definiert als Patienten, die formell unter die Kriterien einer AS fielen, sich aber dennoch primär für ein operatives Vorgehen im Sinne einer RP entschieden) gegenübergestellt. Auf Grundlage dieser Resultate sollen die aktuellen Algorithmen und diagnostischen Möglichkeiten kritisch diskutiert werden.

Material und Methoden

Design der Analyse und Untersuchungsmethoden

Diese Arbeit basiert auf einer prospektiven Datenbank aller Patienten, die an der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes nach Abbruch einer AS von November 2013 bis Juni 2020 prostatektomiert wurden. Eingeschlossen sind hierbei sowohl primär von niedergelassenen Urologen aus der Region betreute als auch in unserer Klinikdiagnostizierte oder therapierte Patienten. Folgende Parameter wurden erfasst: als Daten vor Einschluss in die AS, PSA-Wert, Prostatavolumen, Anzahl der gesamten und positiven Prostatastanzbiopsien, Tumordinfiltration in den positiven Stanzten und Alter. Als Daten unter AS bzw. bei Abbruch der AS PSA-Verlauf, Biopsieverlauf (Häufigkeit, Gleason-Upgrading, Upstaging), Gründe für sowie Zeitpunkt des Therapieabbruchs und alternative Therapien nach AS. Zusätzlich wurden histopathologische Ergebnisse der nach AS durchgeführten RP analysiert.

Die Einschlusskriterien für eine AS können **Tab. 1** entnommen werden. Entgegen der Empfehlung der S3-Leitlinie für das

Prostatakarzinom wurden Patienten mit mittlerem Risiko ihrem eigenen Wunsch entsprechend mit AS behandelt. Die AS wurde abgebrochen, wenn die oben genannten Kriterien in einem oder mehreren Punkten nicht mehr erfüllt waren. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen kontrolliert (3-monatlich eine PSA-Bestimmung und DRU, Rebiopsie nach 6–12 Monaten, dann alle 12–18 Monate in den ersten 3 Jahren). Ein multiparametrisches MRT (mpMRT) wurde zum Zeitpunkt der Entscheidung dieser Patienten für eine AS als diagnostisches Tool selten benutzt. Um die Ergebnisse der nach AS durchgeführten RP mit primär kurativ behandelten Patienten vergleichen zu können, wurden prinzipiell für eine AS geeignete Kandidaten (definiert als Patienten, die formell unter die Kriterien einer AS fielen, sich aber dennoch primär für ein operatives Vorgehen im Sinne einer RP entschieden) aus der klinikeigenen prospektiv geführten robotischen Prostatektomiedatenbank ausgewählt und ein Fall-Kontroll-Abgleich durchgeführt. Die Patientencharakteristika wurden nach folgenden Parametern analysiert: Alter, PSA-Wert, Gleason-Score, Tumorstadium, alternative Therapien sowie postoperative Ergebnisse. Die ungünstige Pathologie (UP) ist folgendermaßen definiert: Gleason-Score ≥ 7b, Tumorstadium ≥ pT3, lymphonodale Metastasen oder positiver Resektionsrand [15, 16]. Die kontinuierlichen Parameter wurden anhand Mann-Whitney-U- (für Alter und PSA), Fisher-Exakt- (für Gleason-Score sowie klinisches Stadium) und χ^2 -Test (für UP-Parameter) verglichen. Die statistischen Tests waren alle zweiseitig. Ein p -Wert ≤ 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Die erste Kohorte umfasste 74 Patienten (**Tab. 2**), welche sich initial zu einem AS-Konzept entschieden hatten. Eine RP wurde verzögert nach einer medianen Zeit von 21 Monaten durchgeführt. Hierunter befanden sich 58 Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (NRPC). Die restlichen 16 Patienten wiesen ein Karzinom mittleren Risikos auf und wurden entgegen den Empfehlungen der S3-Leitlinie mit einer AS behandelt. Grund hierfür war jeweils der ausdrückliche in-

Tab. 2 Patientenkollektiv und Charakteristika ($n=288$)			
Gruppe	RP nach AS	Vergleichsgruppe mit primärer RP	p -Wert
Anzahl der Patienten (n)	74	214	–
Medianes Alter (Jahre)	63 (48–76)	62 (44–77)	0,162
Medianes PSA (ng/ml)	6,3 (1,8–19,2)	5,95 (0,7–10)	0,164
Gleason-Score	–	–	<0,01
6	67 (91 %)	214 (100 %)	–
7a	6 (8 %)	0	–
7b	1 (1 %)	0	–
Initiales klinisches Stadium	–	–	0,261
cT1	47 (64 %)	156 (73 %)	–
cT2	17 (23 %)	33 (15 %)	–
Keine Angaben	10 (13 %)	25 (12 %)	–

RP radikale Prostatektomie, AS Active Surveillance, PSA prostataspezifisches Antigen

Tab. 3 Ungünstige Pathologie in beiden Gruppen			
Gruppe	RP nach AS	Vergleichsgruppe mit primärer RP	p -Wert
Ohne ungünstige Pathologie	41 (55 %)	152 (71 %)	–
Mit ungünstiger Pathologie	33 (45 %)	62 (29 %)	0,01
Gleason-Score Upgrading ($\geq 7b$)	22 (30 %)	28 (13 %)	<0,01
Upstaging ($\geq pT3$)	15 (20 %)	25 (12 %)	0,09
N+	5 (7 %)	0 (0 %)	<0,01
R1	14 (19 %)	33 (15 %)	0,55

RP radikale Prostatektomie, AS Active Surveillance

dividuelle Patientenwunsch auch nach erfolgter Aufklärung über mögliche Risiken. Eine ungünstige Pathologie wurde postoperativ in 33 (45 %) Fällen festgestellt (■ Tab. 3), davon 6 Patienten mit initial mittlerem Risiko und 27 Fälle mit initialem NRPC (■ Tab. 4). Dieser Unterschied war statistisch nicht-signifikant (p -Wert: 0,75). Die Hochstufung des Gleason-Score war am häufigsten für eine ungünstige Pathologie verantwortlich (30 %). In 7 % der Fälle wurden Lymphknotenmetastasen beobachtet (■ Tab. 3). Die PSA-Kontrolle erfolgte regelmäßig bei 94 % des Patientenkollektives. Die zweite Biopsie (Konfirmationsbiopsie nach 6–12 Monaten) wurde jedoch nur bei 70 % ($n=52$) der 74 operierten Patienten durchgeführt. Die Vergleichsgruppe umfasste 214 Patienten mit NRPC (■ Tab. 2). Die histopathologischen Ergebnisse nach RP sowohl in der Gruppe mit verzögerter Therapie wie auch der Vergleichsgruppe wurden untersucht und einander gegenübergestellt. ■ Abb. 1 demonstriert das relativ zur Vergleichsgruppe gehäufte Auftreten

ungünstiger pathologischer Ergebnisse in der Gruppe der verzögerten Therapie (45 % vs. 29 %; $p < 0,001$), beispielsweise eines Gleason-Score-Upgradings (30 % vs. 13 %, $p < 0,001$). Außerdem fanden sich lymphonodale Metastasen nur in der Gruppe der verzögerten Therapie ($n=5$) (■ Abb. 1). Ein „Undersampling“ bzw. eine „unvollständige Probenahme“ bei Diagnostikstellung wurde in 32 % (24 Patienten) der Kohorte mit verzögerter RP (vRP) nach AS beobachtet. Eine RP wurde im Verlauf bei 22 Fällen ohne Bestätigungs- bzw. Verlaufsbiopsie durchgeführt.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse nach AS zeigen eine UP von 45 % im Vergleich zu 29 % in der Gruppe der umgehend prostatektomierten Patienten, darunter 5 Fälle mit Lymphknotenmetastasen, die nur in der Gruppe der verzögerten Therapie nach AS nachweisbar waren.

Ungünstige Pathologie

Die im Rahmen der PRIAS-Studie publizierten postoperativen Ergebnisse bei Patienten unter AS zeigten in ca. 34 % eine ungünstige Pathologie [2]. In der Arbeit von Reese et al. wiesen ca. 27 % (33 Fälle) der operierten Patienten eine UP auf [15]. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen war die Rate der UP in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise hoch. Im Hinblick auf die ungünstigen Ergebnisse nach Verzögerung der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms möchten wir die möglichen Schwächen im Konzept der AS analysieren. Es scheinen drei Hauptfaktoren begünstigend zu sein:

1. mangelnde Adhärenz zum AS-Protokoll,
2. Selektionsbias,
3. Fehldiagnose: Undersampling und Understaging.

Die strenge Adhärenz zum Nachbeobachtungsprotokoll spielt eine essentielle Rolle für den langfristigen Erfolg einer AS-Strategie. Die Adhärenzrate zur PSA-Kontrolle war in unserem Kollektiv sehr hoch (94 %). Die zweite Biopsie bei den 74 operierten Männern wurde jedoch nur noch bei 70 % ($n=52$) der Patienten durchgeführt. Hier kann eine Verbesserung nur durch eine sorgfältige Auswahl ausschließlich motivierter und kooperativer Patienten für AS-Programme erreicht werden. Weiterhin könnte es zu einer besseren Adhärenz beitragen, dem Patienten eine Art „Tagebuch“ mit festgelegten Intervallen und regelmäßig einzutragenden Terminen für klinische Kontrollen, Bildgebungen und Rebiopsien mitzugeben, welches bei jedem Besuch beim Urologen vorzulegen ist. Eine große schwedische AS-Kohorte wurde für ca. 10 Jahre beobachtet. In diesem Patientenkollektiv lag die Adhärenzrate zu protokollgerechten PSA-Kontrollen in den ersten 2 Jahren nur bei 27 %. Eine Bestätigungsbiopsie bzw. Rebiopsie innerhalb der ersten 12 Monate wurde nur bei 43 % der Patienten durchgeführt. Einer der wichtigsten Prädiktoren einer schlechten Adhärenz war der behandelnde Urologe, welcher sich in den Kontrolluntersuchungen häufig auf den PSA-Wert verließ und eine Rebiopsie nur dann veranlasste, wenn dieser deutlich steigend war [13]. In

Tab. 4 Ungünstige Pathologie nach radikaler Prostatektomie (RP) bei Patienten mit niedrigem sowie mittlerem Risiko nach Active Surveillance (AS)				
Risiko Gruppe		Niedrig (n = 58)	Mittel (n = 16)	p-Wert
Mediane Dauer der AS (Monate)		20	21	–
UP:	Ja ^a	27 (47 %)	6 (38 %)	0,75
	Nein	31 (53 %)	10 (62 %)	
AS Active Surveillance, UP ungünstige Pathologie				
^a Manche Patienten wiesen mehrere Parameter gleichzeitig auf				

einer Analyse aus der SEER („surveillance, epidemiology, and end results medicare database“)-Datenbank wurde festgestellt, dass die Adhärenzrate zur Rebiopsie nach 2 Jahren auf 13 % drastisch sinkt [11]. Edhaie et al. zeigten eine signifikant erhöhte Adhärenzrate zum AS-Protokoll nach dem Besuch einer einstündigen AS-Fortbildung durch den behandelnden Urologen [5].

Eine andere Erklärung für die hohe Rate an UP kann neben der mangelnden Adhärenz ein Selektionsbias in der AS-Gruppe sein. Zumeist werden nur die Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtung einen Tumorprogress entwickeln, zur Evaluierung und Planung einer kurativen Therapie an unserem Zentrum vorstellig, wohingegen die Patienten ohne Progress weiter in der primären ambulanten Betreuung durch ihre Urologen blieben und nicht vorgestellt werden. Die Begriffe „Under-sampling“ bzw. „unvollständige Probenahme“ und „Understaging“ bzw. „Unterschätzung des Tumorstadiums“ bei Diagnosestellung werden sehr häufig im Kontext der AS diskutiert und sind sicherlich ein wesentlicher Grund für die ungünstigen Ergebnisse nach vRP. Eine fortgeschrittene radiologische Diagnostik und eine bessere Darstellung der Prostata ermöglichte der Arbeitsgruppe von Wetterauer et al. eine gezieltere gewebebasierte Untersuchung. Hiernach waren ca. 50 % der untersuchten Patienten für AS anhand der „traditionellen Einschlusskriterien“ nicht geeignet [20]. Nicht alle Patienten erhalten eine Bestätigungsbiopsie nach der Diagnose und erst in jüngster Zeit wird diese als MRT/TRUS-Fusionsbiopsie durchgeführt. Eine sorgfältige Untersuchung der Prostata mittels mpMRT sowie eine Konfirmationsbiopsie spätestens nach 6 Monaten sind heutzutage auch in der S3-Leitlinie empfohlen [3]. Diese Empfehlung bestand in den Anfangszeiten der AS noch nicht.

Progressionsrisiko im Langzeitverlauf

Die Arbeit von Godtman et al. wies die längste Nachbeobachtungszeit für AS auf. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren analysierte die Arbeitsgruppe den Verlauf der AS von 474 Männern mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Bei 43 % wurde die AS abgebrochen. Die „failure-free survival“ der gesamten Kohorte lagen bei 87 % nach 10 Jahren bzw. 72 % nach 15 Jahren. Eine AS wird demnach nur für Patienten mit einem „Very-low-risk-Prostatakarzinom“ (≤ 2 Stanzien mit Gleason-Score 3 + 3 = 6, PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml, T1c) empfohlen, da ein deutliches Risiko bei den anderen Subgruppen besteht, den Zeitpunkt für eine kurative Therapie zu verpassen [7]. In der ProtecT-Studie wurden insgesamt 1643 Männer mit überwiegend Niedrig-Risiko-Prostatakarzinomen (NRPC) erfasst und 3 Therapiearmen zugewiesen (RP, perkutane Radiotherapie oder Active Monitoring). Nach 10 Jahren Follow-up waren eine Metastasierung sowie eine Tumorprogression mehr als doppelt so häufig in der Active-Monitoring-Gruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen anzutreffen [8]. Die Rate des behandlungsfreien 10-Jahre-Überlebens in der PRIAS-Studie, den Toronto- und Johns-Hopkins-Kohorten betrug 27 %, 63,5 % bzw. 50 %, was auch auf Unterschiede bei den Einschlusskriterien und Überwachungsprotokollen im Rahmen der AS zurückzuführen ist [2, 10, 19].

Die Arbeitsgruppe um L. Klotz, dem eine Pionierrolle in der Etablierung der AS zugutegehalten werden muss, untersuchte in einer großen Kohorte die Ergebnisse einer AS bei älteren Patienten (70 Jahre) mit mittlerem Risiko. In 18,9 % überschrritten die Patienten die Kriterien eines NRPC und wurden auch mit einem PSA

von 10–15 ng/ml, einem cT3-Befund oder Gleason-Score von 7a eingeschlossen. Da das Mortalitätsrisiko für Prostatakarzinome mittleren Risikos im gesamten Studienkollektiv niedrig war (1,1 %; 5/450 Patienten), fasste Klotz et al. ohne belastbare Langzeitergebnisse (Follow-up von 6 Jahren) zusammen, dass eine AS-Strategie auch bei Männern mit mittlerem Risiko akzeptabel ist [9]. So hat auch die deutschlandweit rekrutierende PREFERE-Studie einen Einschluss von Patienten mit mittlerem Risiko (\leq cT2a, PSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score \leq 7a) zugelassen. Durch diese Empfehlung haben sich viele Patienten mit mittlerem Risiko motiviert gefühlt und sich außerhalb von Studien für eine AS entschieden.

Kontinuierliche Verbesserung der AS-Konzepte im Zeitverlauf

Durch die oben genannten Fakten konnte gezeigt werden, dass diese Behandlungsstrategie bei weitem nicht risikolos ist. Um das Risiko überschaubar zu halten, muss man die Selektionskriterien verbessern und insbesondere das Risiko eines Undersamplings reduzieren. Das mpMRT der Prostata spielt eine immer wichtigere Rolle in der AS. Der regelmäßige Einsatz von mpMRT mit nachfolgender Fusionsbiopsie ist zum Standard in zeitgemäßen AS-Protokollen geworden, da v. a. ein Understaging und Undergrading vermindert wird [6, 12, 14]. Die Arbeitsgruppe von Ahdoet et al. beschäftigte sich mit 404 Patienten und untersuchte, welche Biopsiemethode am besten das Prostatakarzinom detektieren kann. Die gezielte, MRT-gestützte Biopsie zeigte eine deutlich bessere Detektion des klinisch signifikanten Karzinoms als eine alleinige systematische Biopsie. Die MRT-Fusionsbiopsie zeigte von allen untersuchten Methoden die beste Detektionsrate [1]. In einer Bundesweiten Umfrage durch das deutsche Prostatakarzinom Konsortium zeigen Saar et al., dass die MRT-gestützte Biopsie zur Diagnosestellung weitgehend akzeptiert ist. Circa 90 % bzw. 61 % der teilnehmenden deutschen Urologen nutzten das mpMRT nach negativer systematischer Biopsie bzw. in AS [17]. Nach aktuellem Wissensstand existiert keine Evidenz für den Einfluss des

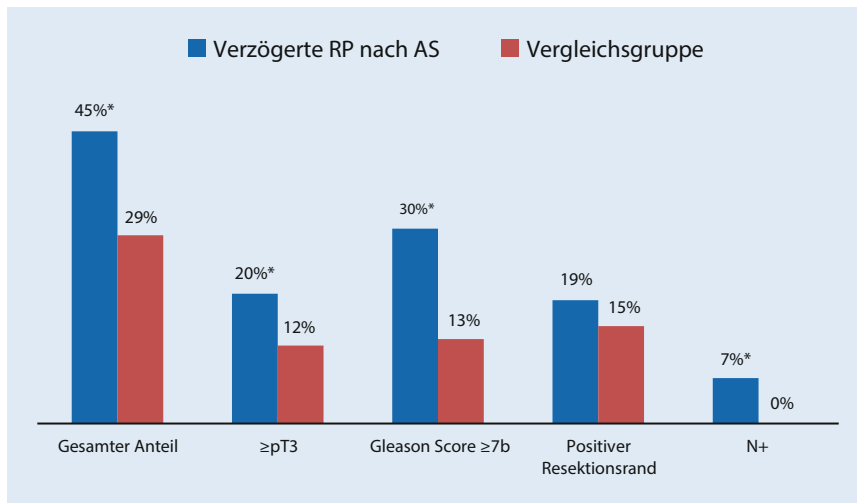


Abb. 1 ▲ Ungünstige Pathologie in verzögerter radikaler Prostatektomie (RP) nach Active Surveillance (AS; $n = 33$) und Vergleichsgruppe mit direkter RP nach Diagnosestellung ($n = 62$; Asterisk Statistik signifikant)

MRT auf die Mortalität oder Morbidität des Prostatakarzinoms.

Als Limitation dieser Arbeit ist die begrenzte Beobachtungszeit anzuführen, wodurch keine Aussage zum Gesamtüberleben getätigt werden kann. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer schlechten Adhärenz zum AS-Protokoll und einem dadurch resultierenden schlechteren onkologischen Outcome zu untersuchen, bedarf es weiterer Studien.

Schlussfolgerung

Die onkologische Sicherheit der AS ist im klinischen Alltag unter Anwendung der bisherigen Beobachtungsmaßnahmen noch unzureichend. Dadurch werden immer weniger Patienten mit AS behandelt und dieses Therapiekonzept nur einem sehr kleinen, selektionierten Kreis von Patienten angeboten. Dieser kleinere Kreis wird sich aber besser auf die onkologische Sicherheit des Konzeptes verlassen können.

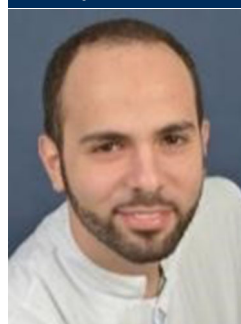
Fazit für die Praxis

- Die Active Surveillance (AS) ist eine Therapieoption bei Patienten mit lokal begrenztem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, v. a. wenn der Patient die Nebenwirkungen einer sofortigen kurativen Therapie hinauszuögern möchte.
- Ein histopathologischer Tumorprogress durch Therapieverzögerung kann auftreten. Diese Gefahr darf im Rahmen der Überwachung nicht unterschätzt werden

und sollte ausführlich mit dem Patienten besprochen werden.

- Gründe hierfür sind v. a. in einer mangelnden Adhärenz der Patienten sowie einem Undergrading und Understaging und damit einhergehender schlechter Patientenselektion zu sehen.
- Die sorgfältige Auswahl hochmotivierter und adhärenter Patienten, das Führen von AS-Tagebüchern, der regelhaft Einsatz der multiparametrischen MRT (mpMRT) und der MRT-Fusionsbiopsie sowie in Zukunft möglicherweise ergänzenden molekularen Tests können in Zukunft möglicherweise ergänzenden molekularen Tests können in Zukunft zu einer größeren Sicherheit der AS beitragen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Zaid Al-Kailani, FEBU

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universität des Saarlandes
Kirrberger Straße 100, Gebäude 6,
66424 Homburg/Saar, Deutschland
zaid.al-kailani@uks.eu

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Z. Al-Kailani, J. Linxweiler, S. Siemer, M. Stöckle und M. Saar geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE et al (2020) MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med* 382:917–928
2. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A et al (2016) A decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 70:954–960
3. Deutsche Krebsgesellschaft DK, Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2021) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Die Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
5. Ehdai B, Assel M, Benfante N et al (2017) A systematic approach to discussing active surveillance with patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol* 71:866–871
6. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ et al (2016) Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 122:884–892

7. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A et al (2016) Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 70:760–766
8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424
9. Klotz L (2012) Active surveillance: the Canadian experience with an “inclusive approach”. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:234–241
10. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P et al (2015) Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:272–277
11. Loeb S, Walter D, Curnyn C et al (2016) How active is active surveillance? Intensity of followup during active surveillance for prostate cancer in the United States. *J Urol* 196:721–726
12. Luiting HB, Remmers S, Valdagni R et al (2021) What is the effect of MRI with targeted biopsies on the rate of patients discontinuing active surveillance? A reflection of the use of MRI in the PRIAS study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00343-2>
13. Olsson H, Nordström T, Clements M et al (2020) Intensity of active surveillance and transition to treatment in men with low-risk prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 3:640–647
14. Porpiglia F, Luca SDE, Passera R et al (2016) Multiparametric-magnetic resonance/ultrasound fusion targeted prostate biopsy improves agreement between biopsy and radical prostatectomy Gleason score. *Anticancer Res* 36:4833–4839
15. Reese AC, Feng Z, Landis P et al (2015) Predictors of adverse pathology in men undergoing radical prostatectomy following initial active surveillance. *Urology* 86:991–997
16. Retèl VP, Bouchardy C, Usel M et al (2014) Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol* 14:86
17. Saar M, Linxweiler J, Borkowetz A et al (2020) Current role of multiparametric MRI and MRI targeted biopsies for prostate cancer diagnosis in Germany: a nationwide survey. *Urol Int* 104:731–740
18. Stöckle M (2017) Is there still a role for active surveillance in prostate cancer? *Urologe A* 56:1099–1108
19. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI et al (2015) Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:3379–3385
20. Wetterauer C, Federer-Gsponer JR, Leboutte FDJP et al (2021) Indication for active surveillance in the era of MRI-targeted prostate biopsies. *Urol Int.* <https://doi.org/10.1159/000517300>

Deferred prostatectomy after active surveillance—results from a single center

Background: Follow-up during Active Surveillance (AS) may result in psychological burden and discomfort due to the constant clinical monitoring. Therefore, successful implementation of AS is to some extent a challenge for the patient and the caregiver. **Materials and Methods:** In this monocentric study, we analyzed the reasons for termination of AS and the rate of the postoperative adverse pathology (AP) in patients who underwent deferred radical prostatectomy (RP) after AS. These results were compared with AS candidates who underwent immediate RP. *P*-values were calculated with the X^2 test.

Results: After 21 months of follow-up during AS, a deferred RP was performed in 74 patients. On the other hand, 214 patients underwent immediate RP. AP (Gleason score $\geq 7b$, $\geq pT3a$, R1 and N+) was common in the AS group and this was statistically significant (45% vs. 29%, *P*-value < 0.001).

Conclusion: These findings reflect many deficits in the current AS protocols. Using the available tools to apply AS in the routine clinical practice setting may be not adequate to afford 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 subsequent help to achieve better outcomes in active surveillance candidates.

Keywords

Low-risk prostate cancer · Deferred prostatectomy · Adverse pathology · Upgrading · Upstaging