



## **Wissenschaftliche Projektbeschreibung**

# **HAROW – Versorgungsstudie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**

Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Fürth/Berlin

Oktober 2007

## Inhalt

1. Zusammenfassung .....	3
2. Problem .....	4
3. Zielsetzung .....	5
4. Epidemiologische Situation .....	6
4.1 Verlauf und Notwendigkeit einer Behandlung.....	7
4.2 Überdiagnose und Übertherapie.....	7
4.3 Radikale Prostatektomie vs. Externe Strahlentherapie vs. Brachytherapie vs. Watchful Waiting vs. Active Surveillance .....	7
4.4 Folgen.....	10
4.5 Akzeptanz und Patientenwunsch.....	10
5. Studienkonzept.....	12
6. Literaturverzeichnis .....	13

---

Eine Begutachtung durch die Ethikkommission ist zwingend, weil an mehreren Stellen des Projekts von der reinen Dokumentation abgewichen und in die Therapie eingegriffen wird (z.B. Diätberatung, Kriterien für den Abbruch von AS/WW).

## 1. Zusammenfassung

Seit Einführen der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) in der Früherkennung hat sich das Prostatakarzinom (PCa) zum häufigsten Karzinom beim Mann entwickelt. Diese Entwicklung birgt ein wesentliches Problem: Histologisch und prognostisch handelt es sich nicht um ein homogenes Krankheitsbild. Das Spektrum reicht von außerordentlich aggressiven Tumoren bis hin zu Karzinomen, die ihren Träger nicht vital gefährden und die vielfach als sog. „Haustierkrebs“ apostrophiert werden.

Diesem Sachverhalt müssten die therapeutischen Strategien Rechnung tragen. Tatsächlich wird heute bei nahezu 80 Prozent der Patienten mit festgestelltem Prostatakarzinom eine Therapieentscheidung gefällt, ohne die Prognose des Tumors hinreichend zu berücksichtigen. Den meisten Patienten wird zu einer radikalen Operation oder einer externen Bestrahlung geraten. Würde die Prognose des Tumors berücksichtigt, könnten je nach erwartetem Verlauf zwei Linien verfolgt werden: ein (offensiv) invasives Behandlungskonzept oder eine defensive Überwachungsstrategie.

Bei aggressiven Tumoren ist mit der radikalen Operation oder der externen Strahlentherapie ein invasiver Ansatz (mit kurativer Intention) zu wählen. Bei weniger aggressiven Tumoren könnte die weniger invasive Brachytherapie gewählt werden, die in den USA in großem Umfang mit kurativer Zielsetzung praktiziert wird. In Deutschland ist zu berücksichtigen, dass die Gesetzlichen Krankenversicherungen die Kosten nur fallweise übernehmen. Dem gegenüber stehen bei weniger aggressiven Tumoren defensive Konzepte wie die Aktive Überwachung (Active Surveillance, AS), das Beobachtende Abwarten (Watchful Waiting, WW) oder seltener die primäre Hormontherapie.

Es ist nicht geklärt, in wie weit es sich hierbei um Alternativen oder um spezifische Strategien für besondere Krankheitskonstellationen handelt. Im Besonderen ist unklar, welche Strategie für welchen Patienten am Besten geeignet ist.

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der Studie, die aktuelle Versorgungssituation zu ermitteln, das typische Patienten Klientel zu beschreiben und die Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von Patientenvariablen und Therapieformen zu untersuchen. Mittels einer solchen Versorgungsforschungsstudie soll eine Entscheidungsbasis für die indikationsspezifische Anwendung weniger eingreifender Verfahren, bzw. die jeweiligen Kriterien für eine Indikationsentscheidung gefunden werden.

Hierzu soll der Tumorverlauf anhand klinischer Daten und der fortlaufenden Messung des Befindens der Patienten (Lebensqualität) sowie der Kosten über einen Zeitraum von 5 Jahren gemessen werden. Diese Registerstudie soll 5.000 Patienten einschließen.

## 2. Problem

Der Goldstandard bei der Therapie des PCa ist die radikale Prostatektomie (RP). In Konkurrenz steht die perkutane Strahlentherapie (RT). Bei Patienten mit aggressiven Tumoranteilen (Gleason  $\geq 7$ ) sind diese Behandlungsformen unverzichtbar. Beide Verfahren sind körperlich belastend und müssen von den Patienten auch psychisch verarbeitet werden.

Für weniger aggressive Tumoren sind Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und erforderliche Intensität/Invasivität einer Behandlung sind bislang unklar. Mit der Brachytherapie<sup>1</sup>, der AS, dem WW (und der Hormontherapie) stehen Alternativen zur Verfügung.

Um die Fragen der Relevanz wenig aggressiver und ggf. auch ambulant zu behandelnder Karzinome abschätzen zu können, ist es notwendig, die Verteilung der Karzinomtypen, die Diagnosestellung, den Schweregrad bei Behandlungsbeginn, den entsprechenden Krankheitsverlauf sowie das Befinden und Selbsterleben der Patienten, ihre Adherence (Einhalten der gemeinsam von Arzt und Patient gesetzten Therapieziele) zu ermitteln. Dabei wird unterstellt, dass umfassende Kenntnisse über Varianz und Verlauf der Krankheit unter verschiedenen therapeutischen Strategien bestehen und dem Patienten zur Verfügung gestellt werden können, wenn es um die Therapieentscheidung geht. Diese Versorgungsstudie geht über den klassischen klinischen Studienansatz hinaus und soll die aktuelle Versorgungswirklichkeit und das Krankheitserleben der Patienten abbilden. Dies ist besonders dann bedeutsam, wenn therapeutische Eingriffe zu erheblichen körperlichen und psychischen Auswirkungen bei ggf. außerordentlich langsamem Fortschreiten der Krankheit führen.

Im Rahmen einer solchen Versorgungsstudie dreht es sich naturgemäß nicht um eine Revision von Therapiestrategien, sondern um deren Differenzierung. Die geeignete Therapie für den Einzelfall soll bestimmt werden. Neben den Auswirkungen für den Patienten haben solche Differenzierungen allerdings auch immer „Binnenwirkungen“ für die ambulanten und stationären Versorgungsstrukturen und das fachliche Selbstverständnis - in diesem Falle, der urologischen Versorgungsträger.

---

<sup>1</sup> Bei der Brachytherapie werden reiskorngroße Strahlenquellen („Seeds“) im Rahmen eines 1-2-stündigen ambulanten Eingriffs permanent in die Prostata implantiert. In den USA wird die Brachytherapie als gleichwertiges Therapieverfahren gegenüber der radikalen Operation und der Bestrahlung angesehen (Tward, Cancer 2006, AUA Guidelines 2007).

### 3. Zielsetzung

Diese Studie – eine prospektive Registererhebung – verfolgt mehrere Ziele:

- Charakterisieren der Patienten mit einem nachgewiesenen PCa
- Ermitteln der tatsächlichen Behandlungen mit Gruppierung
- Ermitteln der aktuellen Versorgungssituation und der derzeitigen Verfügbarkeit aller Behandlungsformen
- Follow-up der klinischen Verlaufsformen, der jeweiligen Selbstwahrnehmungen und Präferenzen der Patienten
- Analyse der Adherence (s.o.) und der Ursachen eines Therapiewechsels
- Follow-up der kalkulierbaren gesundheitsökonomischen Parameter, wie z.B. cost-benefit analysis (CBA), cost-effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA)
- Ermitteln eines praktisch handhabbaren Differenzierungsmodells, um an der Prognose orientiert Therapieentscheidungen zu unterstützen
- Darstellen der Eignung, Verlässlichkeit und Akzeptanz von Überwachungsstrategien.

Ein besonderes Ziel der Studie bezieht sich auf die Zusammenarbeit der die Studie tragenden Stiftung Männergesundheit mit Fachverbänden, Interessenvertretungen der Patienten und möglichst auch den Kostenträgern. Diese angestrebte Zusammenarbeit wird zugleich als ein Weg gesehen, gemeinsam versorgungspraktische Probleme anzugehen und analytische Ergebnisse praxiswirksam zu machen.

## 4. Epidemiologische Situation

Nach wie vor existiert in der Bundesrepublik Deutschland kein flächendeckendes Krebsregister. Bekannt ist allein der Anteil, der jährlich neu diagnostiziert und über entsprechende Meldeverfahren in regionalen Registern dokumentiert wird. Aus diesen Zahlen wird auf die Situation in Deutschland geschlossen. Es ist daher unklar, ob der Anteil der diagnostizierten PCa eine selektionsfreie Teilmenge aller neuen PCa ist.

Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass Bemühungen um eine frühzeitige Diagnosestellung folgende epidemiologisch wie klinisch relevante Auswirkungen haben dürften:

- Es werden durch die PSA-Bestimmungen mehr neue Fälle diagnostiziert.
- Diese „Vorverlagerung“ führt hin zu einer Verlagerung zu früheren Formen und erhöht den Anteil wenig aggressiver und langsam wachsender Karzinome.
- Die neu als Karzinompatienten Diagnostizierten werden infolge der früheren Erkennung auch jünger.

Solche diagnostischen Effekte führen zu besseren Therapieergebnissen, wobei sie nicht zwingend einer wirksameren Behandlung zugerechnet werden dürfen.

Die Veränderung der absoluten Häufigkeiten kann zudem von demografischen und sozialen Variablen vielfach beeinflusst werden.

Nach der Gesundheitsberichterstattung des Bundes<sup>2</sup> werden in Deutschland jährlich etwa 49.000 Männern neu als Prostatakarzinompatienten festgestellt. Die absolute und die relative Häufigkeit wachsen bei gleichzeitigen (gemessen an den Stadienverteilungen) frühen Erkrankungsstadien. Die Mehrzahl der Patienten hat bei Diagnosestellung keine Symptome und entwickelt diese erst im Laufe von etwa 10 Jahren. Zurückgeführt wird diese Entwicklung (Stadienmigration) im Wesentlichen auf die Einführung des Tumormarkers PSA (prostate-spezifisches Antigen). Es handelt sich also um eine typische diagnostisch bedingte Häufigkeitsdynamik.

Bei ca. 11.000 Männern wird jährlich auf dem Totenschein als Grundleiden ein PCa angegeben. Vor dem Hintergrund der Interpretationsprobleme der Todesursachenstatistik kann diese Zahl jedoch nur einen groben Anhalt für die tatsächliche Mortalität der Erkrankung geben. Aus der Differenz zwischen der Häufigkeit der Diagnose und den Todesursachenziffern für das PCa kann zumindest die Vermutung abgeleitet werden, dass die sog. Fatalität eher gering ist bzw. auf bestimmte Tumoren begrenzt bleibt. Die in Deutschland verfügbaren Dokumentationen und ihre Qualität erlauben keine sichere Ermittlung der Lebenserwartung von Männern mit einem PCa. Wegen des meist langsamen Fortschreitens der Erkrankung wird die Lebenserwartung von Männern mit einem PCa vermutlich weniger durch das Tumorleiden als durch andere, sog. Interkurrente Erkrankungen, bestimmt. Der Einfluss dieser anderen Erkrankungen, überwiegend aus dem Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen (Komorbidität) auf das Überleben der Patienten wird von mehreren Autoren als größer eingeschätzt, als der des PCa selbst (Elgamal et al. 1997, Albertsen et al. 2005). Dies gilt besonders für Patienten, die keine aggressiven Tumoranteile (Gleason  $\leq$  7) tragen.

Ein besonderes Problem ergibt sich durch die Tatsache, dass kurativ behandelte aggressive Tumoren – gleichgültig, ob radikal operiert oder bestrahlt – bei bis zu 50 Prozent der Patienten rezidivieren, also bei diesem Tumortyp eine eher ungünstige Prognose haben. Die ideale Indikation für eine kurative Therapie ist also schmal.

---

<sup>2</sup> Heft 36, Prostataerkrankungen 2006, www.gbe-bund.de

#### **4.1 Verlauf und Notwendigkeit einer Behandlung**

Eine große Längsschnittuntersuchung in den USA – das „Surveillance, Epidemiology and End Results“ (SEER) Register – hat gezeigt, dass gut differenzierte Prostatakarzinome (Differenzierungsgrad G1, entsprechend Gleason  $\leq 5$ ) eine exzellente Prognose haben, unabhängig davon, ob sie behandelt werden oder nicht (Lu-Yao, Siu-Long Yao 1997). Die in erster Linie von der Biologie des Tumors und somit von seiner Aggressivität abhängige Prognose wird durch die CaPSURE-Daten bestätigt (Koppie et al. 2000).

Durch die PSA-Bestimmung bei der Früherkennungsuntersuchung werden vermehrt frühe Stadien beim Prostatakarzinom entdeckt und operiert (Han et al 2001). Es besteht somit ein „Trend zum Tumor mit niedrigem Risiko“, von dem in den USA etwa die Hälfte der Patienten betroffen ist (Copperberg et al 2004). Innerhalb der Tumoren von niedrigem Risiko bilden die sog. insignifikanten Tumoren eine kleine Untergruppe, für die die Nicht-Notwendigkeit einer Behandlung auf absehbare Zeit anerkannt ist. Sie sind charakterisiert durch ein sehr geringes Tumolvolumen ( $< 0,5 \text{ cm}^3$ ) und einen sehr guten Differenzierungsgrad ohne aggressive Anteile Gleason  $\leq 5$  (Stamey et al 1993). Von mehreren Arbeitsgruppen sind statistische Modelle publiziert worden, die insignifikante Karzinome vor einer Behandlung identifizieren sollen (Übersichtsarbeit: Graefen et al. 2005). Demnach werden zur Vorhersage eines insignifikanten Tumors Kriterien in unterschiedlicher Kombination herangezogen und mit Hilfe von Nomogrammen bewertet:

- PSA-Dichte
- Anzahl positiver Biopsien, Tumorausdehnung in der Biopsie
- Freies PSA
- Gleason-Score

Ihre Anwendung bleibt im klinischen Alltag eingeschränkt, weil Spezifität und Sensitivität für eine verlässliche Vorhersage im Einzelfall unzureichend sind.

Nicht ausreichend untersucht ist bisher, mit welcher Strategie über einen lohnenden Zeitraum (mindestens 5 Jahre) eine invasive Therapie aufgeschoben werden kann, wenn eine gute bis mäßige Differenzierung ohne aggressive Tumoranteile (Gleason Score  $< 6$ ) vorliegt. Die Nicht-Notwendigkeit einer sofortigen Behandlung umfasst deutlich mehr Tumoren als die einmalig bei Behandlungsbeginn nach den Kriterien von Stamey als insignifikant zu charakterisierenden Prostatakarzinome.

#### **4.2 Überdiagnose und Übertherapie**

Eine retrospektive europäische Studie bewertet bei Männern mit neu festgestelltem Prostatakarzinom dieses in 50 Prozent als überdiagnostiziert („overdiagnosed“), bzw. als therapeutisch eigentlich konsequenzenlos (Draisma et al. 2003). Eine Behandlungsbedürftigkeit ist hier über einen absehbaren Zeitraum nicht gegeben. Dennoch hat sich ein Trend zur Übertherapie bei gut bis mäßig differenzierten Tumoren entwickelt und in diesem Zusammenhang auch die Anwendung radikaler Strategien, i.e radikale Operation oder externe Strahlentherapie. Neben den Folgen für die Patienten in Form von Nebenwirkungen sowie einer erheblichen psychischen Belastung sind die ökonomischen Folgen offenkundig.

#### **4.3 Radikale Prostatektomie vs. Externe Strahlentherapie vs. Brachytherapie vs. Watchful Waiting vs. Active Surveillance**

Die radikale Prostatektomie ist in unterschiedlichen Techniken als Goldstandard in der eigenen Profession akzeptiert, obwohl nach einem systematischen Review bei 20 bis 70 Prozent der Patienten mit einer reduzierten Sexualfunktion und bei 15 bis 50 Prozent mit Miktionsproblemen gerechnet werden muss (Harris und Lohr 2002). Ihre Überlegenheit im krankheitsbezogenen Überleben hat sie gegenüber dem

Watchful Waiting für jüngere Patienten unter 65 Jahren in einer schwedischen Studie gezeigt (Bill-Axelsson et al. 2005). Gleichzeitig ist den Studiendaten zu entnehmen, dass die Überlegenheit der Operation bei älteren Patienten (über 65 Jahre) nur gering bzw. nicht nachweisbar ist.

Aus diesem Grund sind Patientenwunsch, Alter, PSA-Basiswert und -verlauf, T-Kategorie und Gleason-Score zu berücksichtigen und andere Strategien als die radikale Operation zu erwägen. In Schweden verfügt man über eine vieljährige Erfahrung mit einem konservativen Management (Albertsen et al. 2005), in den USA beträgt nach der CPDR-Database der Anteil der Operierten 50 Prozent, der extern Bestrahlten 27 Prozent, der WW-Patienten 14 Prozent und der primär Hormonbehandelten 6 Prozent (Wu et al. 2004). Zunehmend verankert sich bei uns im allgemeinen Bewusstsein, dass nicht alle in der Prostata entstehenden Tumoren (sofort) radikal behandelt werden müssen. Die früher entwickelte Vorstellung vom „Haustierkrebs“ erlebt eine Renaissance, weil es in der PSA-Ära gelingt, einige Tumoren als insignifikant bzw. wenig aggressiv zu identifizieren.

Die radikale Prostatektomie ist wie die externe Strahlentherapie als anerkannte Standardtherapie zur Behandlung des lokal begrenzten PCa in der geplanten Studie zu berücksichtigen. Erfasst werden Parameter zur Wirksamkeit und zur Indikation, zu Nebenwirkungen und zur Lebensqualität sowie zu den Kosten. Die Studie fokussiert sich nicht auf Verfahrensunterschiede (z.B. laparoskopisch, retropubisch, perineal, mit/ohne Nerverhalt) sofern diese von medizinisch-fachlicher Seite anerkannt sind.

Bei der LDR-Brachytherapie (Low-dose-rate-Brachytherapie) werden Jod-125- bzw. Palladium-103-Seeds sonographisch, radiologisch und dosimetrisch überwacht in der Prostata platziert. Die interdisziplinäre Behandlung wird in der Regel als Rendezvous bei dem behandelnden Urologen oder dem Strahlentherapeuten organisiert: Der Eingriff selbst kann ambulant in Narkose erfolgen und dauert etwa ein bis zwei Stunden. Die Behandlung ist damit deutlich weniger invasiv. Aus Kostenerstattungsgründen kann auch ein kurzer stationärer Aufenthalt empfohlen werden, der aber in der Regel keine medizinisch-fachliche Begründung hat. In den USA ist diese Behandlung bei Patienten sehr populär. Sie wird medizinisch-fachlich als definitive Therapie zur Behandlung eines lokal begrenzten PCa aufgefasst und als gleichwertig zur radikalen Operation und zur externen Bestrahlung bei Tumoren ohne aggressive Anteile angesehen. Ein vor kurzem veröffentlichtes Verfahrensbewertungsgutachten des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat eine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen vorläufig zurückgewiesen. Die Daten haben für eine evidenzbasierte Prüfung der Wirksamkeit nicht ausgereicht. Die Leistungsanbieter sind aufgefordert, solche Daten zu erheben. Das Verfahren selbst ist nicht abwertend beurteilt worden.

Die Active Surveillance (AS) unterscheidet sich vom Watchful Waiting (WW) in der Auswahl geeigneter Patienten, in Häufigkeit und Intensität der Überwachung und im Vorgehen bei Anzeichen für einen fortschreitenden Tumor. AS ist eine Strategie, bei der ein Patient behandelt wird, wenn die Erkrankung fortschreitet oder wenn er es wünscht. Dem Patienten würde dann zu einer definitiven Therapie, einer radikalen Operation oder einer externen Strahlentherapie geraten. Die Behandlung wird bei Zeichen eines Krankheitsfortschritts so rechtzeitig eingeleitet, dass die Aussicht auf Heilung bestehen bleibt. Das Vorgehen ist auch bei jüngeren Patienten (unter 60. Lebensjahren) vertretbar. Studien von Überwachungsstrategien zeigen bezüglich des Überlebens vergleichbare Ergebnisse wie Studien mit sofortiger aktiver Behandlung. Besonders detaillierte Daten werden mitgeteilt von L. Klotz (2006), der in Toronto 299 Patienten seit vielen Jahren nach dem Active Surveillance Konzept überwacht. Zwei Drittel seiner Patienten zeigen 8 Jahre nach Diagnose keine Zeichen für Tumorwachstum und Behandlungsnotwendigkeit. Von den verbleibenden Patienten haben sich 12 Prozent auf eigenen Wunsch und 22 Prozent wegen Zeichen einer fortschreitenden Erkrankung für eine Behandlung entschieden. Zwei Patienten, die nach Diagnose mit Active Surveillance begonnen hatten, sind an einer sehr früh und

rasch fortschreitenden Erkrankung verstorben. Beide Patienten würden heute nach einer Neufassung der Eignungskriterien von vornherein als ungeeignet für die Überwachungsstrategie erkannt.

Die Patienten werden vierteljährlich untersucht (PSA und rektal-digitale Untersuchung). Bleibt der PSA-Wert stabil, so reichen im Weiteren halbjährliche Kontrollen aus. Nach einem Jahr und dann weiter in drei-jährlichen Intervallen bis zum 80. Lebensjahr sollte eine erneute Biopsie mit Entnahme von jeweils 10 bis 12 Stenzen durchgeführt werden (Klotz 2005).

Zeigen sich in der Geschwindigkeit des PSA-Anstieges, in der Biopsie oder bei der digital-rektalen Untersuchung erste Zeichen für einen rascher fortschreitenden Tumor, wird eine kurative Behandlung – radikale Operation oder externe Bestrahlung – erforderlich (Parker 2004, Klotz 2005). Active Surveillance ist nur für Patienten geeignet, die einen Tumor mit niedrigem Risiko für ein Fortschreiten haben. Überwiegend finden die von Klotz (2005) empfohlenen Eignungs-Kriterien Anwendung:

1. PSA < 10ng/ml
2. Gleason-Score <6
3. T1c und T2a
4. Tumor in < 3 Stenzen (= max. 2),
5. < 50 Prozent Tumor in einer Stanze

Daneben gibt es andere Arbeitsgruppen, die ähnliche oder andere Kriterien unterschiedlich kombiniert haben:

- PSA bis 5,2 ng/ml, PSA-Dichte 0,15 ng/ml Prostataavolumen, 2,9 mm Tumorausdehnung in der Biopsie (Kathami et al. 2006)
- PSA < 15 ng/ml, PSA-Dichte < 0,2 ng/ml Prostataavolumen, T1c und T2, Gleason-Score < 3+3, max. 2 Stenzen vom Tumor befallen (Roemeling et al 2006)
- PSA < 10 ng/ml, T1 und T2, Gleason-Score < 6 (Meng et al. 2003)
- PSA < 20 ng/ml, T1 und T2, Gleason-Score < 7 (Hardie et al. 2005)
- PSA > 15 ng/ml, T1 und T2, Gleason-Score < 7 (Choo et al. 2002)

Ein vierteljährlicher Patientenkontakt mit Tumorkontrolle ist zwingend notwendig, weil unter AS eine Tumorprogression eintreten kann, die rechtzeitig erkannt werden muss. Zur Frequenz der auf Patientenwunsch oder wegen Tumorprogression erfolgten Änderungen des Therapiekonzeptes werden unterschiedliche Angaben gemacht. So geben Patel et al. (2004) nach 10 Jahren 45 Prozent an, nach 7 Jahren berichten Klotz et al. (2006) über 34 Prozent, bei Kathami et al. (2006) liegt die Rate der Abbrecher nach 6 Jahren bei 39 Prozent, nach 5 Jahren berichten Meng et al. (2003) über 51 Prozent und in einer weiteren Untersuchung von Hardie et al. (2005) wechseln nach 3,5 Jahren 80 Prozent aller Patienten zu einer Therapie mit kurativer Intention.

Eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung wird erforderlich, wenn sich die PSA-Verdoppelungszeit (DT) auf unter 3 Jahre verkürzt oder sich der Malignitätsgrad in der Stanzbiopsie verschlechtert Gleason > 7 (4+3) (Klotz 2005). Andere Autoren geben eine verkürzte PSA-DT von 12 (Ausgangswert) auf 3,7 Jahre (Kathami et al 2006) bzw. 3 Jahre (Panagiotou et al. 2004) an, die eine Änderung des Vorgehens notwendig mache. Eine PSA-DT von < 120 Monaten signalisiert eine beginnende Progression (Stephenson et al. 2002); ist sie < 18 Monate, so wird die Hälfte der Patienten innerhalb von 6 Monaten progredient (McLaren et al. 1998). Als signifikanter Prädiktor für eine sekundäre Therapie wird eine Hochrisiko-Gruppe angegeben, die durch ein jüngeres Alter, eine höhere Tumorkategorie und einen höheren PSA-Wert charakterisiert ist (Wu et al. 2004).

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass die Ernährung einen Einfluss auf die Progression eines PCa haben könnte. Der AS-Arm sollte daher auch Patienten einschlie-

Ben, die hinsichtlich einer Änderung ihrer Lebensführung (Sport, Ernährung, Gewichtsreduktion) beraten werden (Daubenmier et al. 2006). Das Einhalten der Maßnahmen wird dokumentiert.

Die Verlaufskontrollen und die Interpretation der unter AS gewonnenen Befunde können das Schicksal des Patienten erheblich beeinflussen. Die Studie stellt den Betroffenen (und seinen Arzt) darauf ein, dass Sorge vor einer Tumorprogression nicht verlässlich genommen werden kann. Bei der Überwachungsstrategie bleiben Zweifel, die biologische Veränderung eines bekannten Tumors nicht rechtzeitig zu erkennen, um ihn kurativ therapieren zu können.

Watchful Waiting (WW) ist eine Strategie, bei der Patient nur behandelt wird, wenn die Erkrankung Beschwerden verursacht. Das Vorgehen ist nicht für jüngere Patienten geeignet. WW wird mit älteren Patienten erörtert, die nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie über 70 Jahre alt sind oder eine höhere Komorbidität bzw. eine Lebenserwartung unter 15 Jahren haben. Die T-Kategorie ist wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score  $< 7$ . Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle (Parker 2004), auf Kontrollbiopsien wird verzichtet. Erst bei Beschwerden, nicht bei einem PSA-Anstieg würde eine Therapie eingeleitet, in der Regel eine Hormonbehandlung, keine Operation oder Bestrahlung. Auf das hohe Ziel einer Heilung wird verzichtet. Die Belastung und das Risiko einer definitiven Behandlung werden vermieden. Eine halbjährliche Routineuntersuchung des Patienten ist ausreichend. Eine Re-Biopsie ist nicht vorgesehen (Parker 2004).

Eine wahrscheinlich kleine Gruppe mit einer höheren Komorbidität, in einem höheren Alter mit einem schlecht differenzierten Tumor wird eine Hormontherapie erhalten. Ausgeschlossen ist dabei nicht die Triple-Drug-Hormontherapie aus LHRH, einem Antiandrogen und einem 5-Alpha-Reduktasehemmer (z.B. Proscar, Avodart) für die Dauer eines Jahres. Danach wird die Behandlung nur mit dem 5-Alpha-Reduktasehemmer fortgesetzt.

Es muss abgestimmt werden, ob ein Behandlungsarm Hi-FU (high intensive focussed ultrasonography) dokumentiert werden soll. Es handelt sich um ein wenig invasives, derzeit noch als experimentell betrachtetes Therapieverfahren mit therapeutischer Ultraschallanwendung. Für einen Studienarm spricht das Patienteninteresse.

Der Patient selbst dokumentiert den Verlauf und seine Lebensqualität. Bei Auffälligkeiten konsultiert er seinen behandelnden Arzt, im Regelfall einen niedergelassenen Urologen.

#### **4.4 Folgen**

Die radikale Operation und auch die 8–10-wöchige Bestrahlung sind anerkannte Standardtherapien. Sie sind allerdings nicht frei von z.T. gravierenden und die allgemeine Lebensqualität belastenden Nebenwirkungen. Inkontinenz (nach der Operation), Impotenz und Harnröhrenenge (nach Operation und Bestrahlung), beeinträchtigen die Lebensqualität häufig erheblich und müssen oft als irreversibel angesehen werden. Ihre Behandlung bzw. Linderung verursacht Leid und auch erhebliche Kosten. Von 1990 bis 2002 hat sich z. B. die Zahl notwendiger stationärer Reha-Aufenthalte aufgrund der radikalen Operation versechsfacht (Verband Deutscher Rentenversicherungsträger VdR, Band 146, Rehabilitation 2002). Diese Entwicklung könnte darauf hinweisen, dass frühe oder sehr langsam wachsende Tumoren unnötig häufig aggressiv therapiert werden.

#### **4.5 Akzeptanz und Patientenwunsch**

Patienten empfinden die o. a. Entwicklung als Irrweg. Sie fordern in ihrer Selbsthilfeorganisation, dem Bundesverband Prostata Selbsthilfe (BPS), und innerhalb der

Deutschen Krebshilfe (DKH) eine Umorientierung. Sie wollen weniger invasive Therapieverfahren und auch Überwachungsstrategien wissenschaftlich geprüft sehen. Aus allen Daten geht zumindest hervor, dass es ärztlich nicht gerechtfertigt ist, Patienten mit einem PCa überstürzt mit einer aggressiven Therapieoption zu konfrontieren und in eine Klinik einzuweisen. Zeitlich stimulierte Handlungszwänge ergeben sich nicht, weil eine um 3 Monate verzögerte Intervention das Behandlungsergebnis nicht verschlechtert (Saad et al. 2006).

## 5. Studienkonzept

Die Studie zur Versorgung des lokal begrenzten PCa werden vier Auswertungsarme gebildet:

1. Arm: Aktuelle Versorgungssituation
2. Arm: Klinischer Verlauf:
  - Radikale Prostatektomie, Standardtherapie
  - Externe Strahlentherapie über 8-10 Wochen, Standardtherapie
  - Low-dose-Brachytherapie, weniger invasive Therapie
  - AS, Überwachungsstrategie mit Re-Biopsie. Mit Lebensstiländerung (Sport, Ernährung, Gewichtsreduktion). Bei Tumorprogress (akzeptierte Kriterien, nicht symptomatischer Progress) ist eine kurative Therapie geplant.
  - WW, Überwachungsstrategie ohne Biopsie. Bei symptomatischem Progress ist eine palliative Therapie vorgesehen.
  - Primäre Hormontherapie, auch Triple-Drug im 1. Jahr und Fortsetzung mit dem einem 5-Alpha-Reduktasehemmer
  - (Hi-FU, wenig invasive Therapie, Option)
3. Arm: Lebensqualität
4. Arm: Versorgungsökonomie

Die Studiendauer beträgt 5 Jahre mit halbjährlichen (insgesamt 10) Erhebungszyklen. Sie wird als Follow-up-Studie konzipiert. Angesprochen werden niedergelassenen Urologen und Prostatazentren, die die oben aufgeführten Therapieoptionen anbieten. Fragen zur Lebensqualität dokumentiert der Patient selbst. Bei Unklarheiten wendet er sich an seinen behandelnden Urologen.

Eingeschlossen werden Patienten unter 75 Jahren bzw. Geburtsjahre ab 1933.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-A different view. *J Urol* 1997; 157: 244-250.
2. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-2101.
3. Lu-Yao GL, Siu-Long Yao. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906-910.
4. Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, et al. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from the CaP-SURE database. *J Urol* 2000; 164: 81-88.
5. Stamey TA, Freiha FS, McNeal Je, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71 (3 Suppl):933-938.
6. Han M, Partin AW, Piantadosi S, et al. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 416-419.
7. Cooperberg MR, Mehta SS, Lubeck DP, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and treatment patterns (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; Suppl. 169: 459 #1723.
8. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. International Validation of a pre-operative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3206-3212.
9. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and over detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868-878.
10. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 917-929.
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977-1984.
12. Wu H, Sun L, Moul JW, et al. Watchful waiting and factors predictive of secondary treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 1111-1116.
13. Klotz LH. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165-8169.
14. Klotz LH. Active Surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46-50.
15. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. 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* 2006; 120:170-174.

16. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol* 2006; 50: 475-482.
17. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, et al. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: Results from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170: 2279-2283.
18. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU* 2005; 95: 956-960.
19. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664-1669.
20. Patel MI, De Concini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171: 1520-1524.
21. Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favourable risk prostate cancer: clinical experience and a number needed to treat analysis. *Can J Urology* 2006; 13: 48-55.
22. Panagiotou I, Beer TM, Hsieh YC, et al. Predictors of delayed therapy after expectant management for localized prostate cancer in the era of Prostate-Specific Antigen. *Oncology* 2004; 67: 194-202.
23. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002; 59: 652-656.
24. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or Watchful Progression? *Cancer* 1998; 82: 342-348.
25. Daubenmier JJ, Weidner G, Marlin R, et al. Lifestyle and health-related quality of life of men with prostate cancer managed with active surveillance. *Urology* 2006; 67: 125-130.
26. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *The Lancet* 2004; 5: 101-106.
27. Saad F, Finelli A, Dranitsaris G, et al.: Does prolonging the time to prostate cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urology* 2006; 13 Suppl. 3: 16-24.