

# Aktive Überwachung beim Niedrigrisiko- prostatakarzinom

**Ein Drittel aller Männer über 60 Jahren und zwei Drittel aller Männer über 80 Jahren haben schätzungsweise ein latentes Prostatakarzinom. Ziel der aktiven Überwachung („active surveillance“, AS) ist die Identifikation und Selektion von Patienten, deren Tumoren nicht zum Progress neigen. Befürworter der AS vertreten den Standpunkt, dass Patienten, die zuerst aufgrund einer klinisch nichtsignifikanten Erkrankung einer AS unterzogen werden und später doch eine Progression der Erkrankung aufweisen, in den meisten Fällen mit einer radikalen Operation immer noch kurativ behandelt werden können. Gegen die AS spricht die Erfahrung, dass Patienten, die nach der Diagnosestellung mehr als 180 Tage auf die Therapie warteten, ein 2,7-fach höheres Risiko aufwiesen, postoperativ ein Rezidiv zu entwickeln als die Patienten, die in den ersten 3 Monaten radikal prostatektomiert worden waren.**

## Grundlagen

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Mittlerweile werden allein in Deutschland etwa 65.000 Neuerkrankungen/Jahr diagnostiziert [1]. Die steigende Inzidenz des Prostatakarzinoms ist zum einen auf die Änderung der Alterspyramide in den westlichen Industrieländern und zum ande-

ren auf die Entdeckung des prostataspezifischen Antigens (PSA) Ende der 1980er Jahre zurückzuführen. Mit der Einführung von PSA-Bestimmungen kam es zudem zu einer Stadienverschiebung bei den neu diagnostizierten Karzinomen – die Mehrheit der Fälle wird noch in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert [2, 3].

Zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms steht eine Vielzahl von Verfahren zur Verfügung. Sie reichen von der aktiven Überwachung („active surveillance“; AS) bis hin zur radikalen Prostatektomie.

**▣ Nationale und internationale urologische Fachgesellschaften haben die aktive Überwachung in ihre Leitlinien integriert.**

Die Patienten, die für eine kurative Behandlung infrage kommen, sollten über die Möglichkeit der AS informiert werden [2, 4]. Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der aktuellen Datenlage, die wichtigsten Fragen zu Vor- und Nachteilen der AS beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu klären. Ebenfalls wird die Optimierung der Einschluss- und Abbruchkriterien erläutert.

## Hintergrund

Mehrere Autopsiestudien haben ergeben, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms weitaus höher ist, als die Inzidenz vermu-

ten lässt. Schätzungsweise haben ein Drittel aller Männer über 60 Jahren und zwei Drittel aller Männer über 80 Jahren ein latentes Prostatakarzinom [5]. Nur ein bestimmter Anteil dieser latenten Prostatakarzinome führt aber zu einer manifesten Erkrankung [6]. Die Identifizierung solcher klinisch insignifikanten Tumoren ist für die Therapieentscheidung unabdingbar. Nicht alle Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisikoprostatakarzinom bedürfen einer radikalen Therapie; sie können zunächst aktiv überwacht werden [7].

## Definitionen

### Niedrigrisikoprostatakarzinom

Die mittlerweile gut etablierte Risikostratifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms nach D'Amico ermöglicht eine einfache Einteilung anhand des PSA-Werts, des Gleason-Scores der Prostatabiopsien und des klinischen Stadiums (▣ **Tab. 1**; [8]). Ein Niedrigrisikoprostatakarzinom nach dieser Einteilung wird definiert als organbegrenzter Tumor (T1 bzw. T2a), Gleason-Score ≤6 und PSA-Wert ≤10 ng/ml. Ferner unterscheiden Epstein et al. [9] zwischen Niedrigrisiko („Low-risk“)- und „Very-low-risk“-Prostatakarzinomen. Unter dieser Vorgabe werden bei einem Very-low-risk-Prostatakarzinom zusätzlich die Anzahl der positiven Stanzbiopsien (maximal 2), der prozentuale Tumorbefall in einer Stanze (≤50%)

**Tab. 1** Definitionskriterien des Niedrigrisikoprofils

Studie	Definition
Epstein et al. [9] Bastian et al. [20]	Klinisches Stadium T1c PSA-Dichte <0,15 ng/ml Kein Gleason-Grad 4 oder 5 <3 Stenzen positiv <50%iger Tumorbefall in einer Biopsie
D'Amico et al. [47]	Klinisches Stadium $\leq$ T2a PSA $\leq$ 10 ng/ml Kein Gleason-Grad 4 oder 5
Patel et al. [48]	Klinisches Stadium $\leq$ T3 Gleason-Score $\leq$ 7
Soloway et al. [49]	Klinisches Stadium $\leq$ T2 PSA <15 ng/ml Kein Gleason-Grad 4 oder 5 <50%iger Tumorbefall in 2 Biopsien
Van den Bergh et al. [41] Prostate Cancer Research International: Active Surveillance Study (PRIAS)	Klinisches Stadium T1c–T2b PSA <10 ng/ml Kein Gleason-Grad 4 oder 5 PSA-Dichte <0,20 ng/ml <3 Stenzen positiv
Van As et al. [50]	Klinisches Stadium T1–T2a PSA <15 ng/ml Gleason-Score $\leq$ 7 (3+4) <50% Stenzen positiv
Dall'Era et al. [6]	PSA <10 ng/ml und stabile PSA-Kinetik Gleason-Score 6 Kein Gleason-Grad 4 oder 5 $\leq$ 50%iger Tumorbefall in einer Biopsie $\leq$ 33% der Stenzen positiv

PSA prostataspezifisches Antigen.

und die PSA-Dichte (<0,15 ng/ml; [9]) berücksichtigt. Die Zahl der entnommenen Stenzen spielt dabei keine Rolle.

Es ist bekannt, dass Niedrigrisikoprostatakarzinome (geringes Tumolvolumen <1,3 cm<sup>3</sup> und Gleason-Score  $\leq$ 6), wenn sie keinem „upgrading“ unterlegen sind, ein minimales Potenzial für eine Tumorphysion und Metastasierung besitzen. Demnach ist das Risiko, an einem Niedrigrisikoprostatakarzinom ohne definitive Therapie innerhalb von 10 bis 15 Jahren zu versterben, minimal.

Der Grund dafür ist ein bedeutender Unterschied zwischen den Gleason-3- und Gleason-4-Mustern. Studien haben gezeigt, dass Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 6 in der Mehrheit der Fälle, im Gegensatz zu Gleason-Score-7-Tumoren, keine typischen Malignitätsmerkmale aufweisen [10]. Somit stellt die Möglichkeit einer sicheren Differenzierung zwischen „echten“ Gleason-Score-6-Tumoren und Hochrisikodysplasien, die damit assoziiert werden können, eine Herausforderung an die zukünftige Diagnostik dar [11].

### Klinisch insignifikantes Prostatakarzinom

Die Definition eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms hat sich im Laufe der Jahre stark verändert. Stamey et al. [12] hatten 1982 auf der Basis von histopathologischen Befunden zystoprostatektomierter Patienten ein Tumolvolumen <0,5 cm<sup>3</sup> ohne Nachweis von Gleason-Grad-4- oder Gleason-Grad-5-Anteilen als „insignifikantes Prostatakarzinom“ definiert. Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC; **Tab. 2**) zeigte bei den Patienten, die aufgrund eines Prostatakarzinoms radikal prostatektomiert wurden, ähnliche Ergebnisse. Hier wurde jedoch der Grenzbereich für ein insignifikantes Prostatakarzinom auf ein Tumolvolumen von <1,3 cm<sup>3</sup> erweitert [13].

### Natürlicher Krankheitsverlauf eines Prostatakarzinoms

Um den Stellenwert einer AS beurteilen zu können, ist es erforderlich, den natür-

lichen Krankheitsverlauf mit den Ergebnissen einer aktiven Therapie zu vergleichen. Hier muss zwischen den Daten aus der Prä-PSA-Ära und der aktuelleren Zeit unterschieden werden.

Beispielsweise betrachtet Albertsen et al. [16] eine Patientenkohorte vor der PSA-Ära, bei der nur eine Überwachung („watchful waiting“) durchgeführt wurde. Hier konnte gezeigt werden, dass die prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate bei einem unbehandelten Niedrigrisikokarzinom mit Gleason-Score 6 nach 20 Jahren ca. 20% beträgt. Die Veränderungen in der Beurteilung des Gleason-Scores greift eine aktuelle Analyse dieser Patienten auf: Da eine Vielzahl der Gleason-Score-6-Tumoren nach heutiger Einteilung als Gleason-Score 7 klassifiziert werden würde, betrüge die aktuelle prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate dieser Patienten 10%.

Lu-Yao et al. [17] haben die Ergebnisse der AS in den Jahren 1992–2002 mit den publizierten Daten vor 1992 verglichen und kamen zu dem Schluss, dass die prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate der unbehandelten Patienten mit einem Prostatakarzinom der Gleason-Scores 5–7 in der PSA-Ära nach 10 Jahren bei 2–6% und in der Prä-PSA-Ära nach gleichem Zeitraum bei 15–23% anzusetzen ist. Eine noch geringere Sterblichkeitsrate fanden Parker et al. [18]: Das Risiko nach 15 Jahren, an einem unbehandelten Prostatakarzinom vom Gleason-Score  $\leq$ 6 zu versterben, geben die Autoren mit nur 0–2% an.

Basierend auf diesen Daten vertreten die Befürworter der AS den Standpunkt, dass die Patienten, die zuerst aufgrund einer klinisch nichtsignifikanten Erkrankung einer AS unterzogen werden und später doch eine Progression der Erkrankung aufweisen, in den meisten Fällen mit einer radikalen Operation immer noch kurativ behandelt werden können [14].

Dem stehen Arbeiten wie u. a. die von Freedland et al. [15] gegenüber: Hier ergab ein Vergleich von insignifikanten Prostatakarzinomen, dass Patienten, die nach der Diagnosestellung mehr als 180 Tage auf die Therapie warteten, ein 2,7-fach höheres Risiko aufwiesen, postoperativ ein PSA-Rezidiv zu entwickeln als Patienten, die in den ersten 3 Monaten radikal prostatektomiert wurden.

## Identifizierung geeigneter Patienten

Das Ziel der AS ist die Selektion von Patienten, deren Tumoren nicht zum Progress neigen (■ Tab. 3). Hierdurch soll das Risiko von möglichen posttherapeutischen Komplikationen reduziert werden. Prinzipiell ist somit jeder Patient mit einem Niedrigrisikoprostatakarzinom ein potenzieller Kandidat für die AS. Im klinischen Alltag werden oft jüngere Patienten eher einer definitiven Therapie zugeführt, während ältere oder komorbide Patienten häufiger aktiv überwacht werden [19].

Laut nationalen und internationalen Leitlinien sollen derzeit folgende Parameter Voraussetzung für die Auswahl einer AS sein ([2]):

- PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml,
- Gleason-Score  $\leq 6$ ,
- cT1c- und cT2a-Stadium,
- Tumor in  $\leq 2$  Stenzen und
- $\leq 50\%$ iger Tumorbefall/Stanze.

Neben diesen Kriterien ist die Bestimmung der Lebenserwartung hilfreich. Hier sollten Komorbiditäten des Patienten erfasst, der Grad der Abhängigkeit im täglichen Leben bestimmt und der Ernährungsstatus bewertet werden. Außerdem sollen die individuellen Erwartungen von Patienten sowie deren moralische und ethische Werte berücksichtigt werden.

Die Identifizierung histologisch und klinisch insignifikanter Karzinome bzw. der für die AS am besten geeigneten Patienten, ist der entscheidende Faktor für den Erfolg dieser Therapieform. Trotz immer feiner werdender prätherapeutischer Parameter zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit gibt es bis jetzt noch keine einheitlichen Empfehlungen zu den Einschlusskriterien. Außerdem kann keines der bereits existierenden Kriterien ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom mit ausreichender Sicherheit detektieren bzw. ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom ausschließen. Somit bleibt die Identifizierung der Patienten mit klinisch insignifikanten Tumoren problematisch. Das resultiert darin, dass in einem großen Anteil der Patienten trotz strengster Selektionskriterien histologisch relevante Karzinome nicht erkannt werden.

Urologe 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00120-014-3535-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

K. Lellig · B. Beyer · M. Graefen · D. Zaak · C. Stief

## Aktive Überwachung beim Niedrigrisikoprostatakarzinom

### Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Europa die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die Diagnostik umfasst immer die Kontrolle des Prostataspezifischen-Antigen(PSA)-Spiegels und die Biopsie einer repräsentativen Prostatagewebeprobe. Mit den so erhobenen Befunden können die Erkrankung und deren Prognose eingeschätzt werden. Als Therapieoptionen für ein lokalisiertes Prostatakarzinom geben die europäischen und die deutschen Leitlinien mehrere Varianten vor: die radikale Prostatektomie, eine perkutane Strahlentherapie oder eine Brachytherapie. Ebenso gehört die aktive Überwachung („active surveillance“, AS) zu den Therapieoptionen. Hier werden jedoch strenge Einschlusskriterien angegeben. Der Vorteil der AS liegt darin, dass nur die Patienten einer definitiven Therapie zugeführt werden, die ein Fortschreiten des Prostatakarzinoms zeigen. Pa-

tienten mit stabiler Erkrankung werden weiterüberwacht und müssen sich somit nicht mit den Nebenwirkungen der Therapien aussetzen. Allerdings sind die existierenden Einschlusskriterien für die AS aktuell noch zu unsicher. Für einige Patienten mag sich daher der Zeitpunkt einer effektiven Therapie verzögern. Die AS hat ohne Zweifel einen Stellenwert in der Behandlung des Prostatakarzinoms, jedoch fehlen derzeit noch zuverlässige Prädiktoren für die sichere Prognoseabschätzung. Daher müssen die Patienten über die jeweiligen Vor- und Nachteile der AS informiert und aufgeklärt werden.

### Schlüsselwörter

Vorhersage · Krankheitsprogression · Risikoabschätzung · Prostataspezifisches Antigen · Gleason Score

## Active surveillance of low risk prostate cancer

### Abstract

In Europe prostate cancer is one of the most common cancers among men. The diagnostics always include a control of the prostate-specific antigen (PSA) level and examination of a representative tissue sample from the prostate. With these findings it is possible to evaluate the degree of progression of the cancer and its prognosis. Several treatment options for localized prostate cancer are given by national and international guidelines including radical prostatectomy, percutaneous radiation therapy, or brachytherapy and surveillance of the cancer with optional treatment at a later stage. For the latter treatment option, known as active surveillance, strict criteria have to be met. The advantage of active surveillance is that only patients with progressive cancer are subjected to radical therapy. Patients with very slow or non-progressing cancer do not have to undergo therapy and thus do not have to suffer from the

side effects. The basic idea behind active surveillance is that some cancers will not progress to a stage that requires treatment within the lifetime of the patient and therefore do not require treatment at all. Unfortunately the criteria for active surveillance are not definitive enough at the current time leading only to a delay in effective treatment for many patients. The surveillance strategy has without doubt a high significance among the treatment options for prostate cancer; however, at the current time it lacks reliable indicators for a certain prognosis. Therefore, patients must be informed in detail about the advantages and disadvantages of active surveillance.

### Keywords

Forecasting · Disease progression · Risk assessment · Prostate-specific antigen · Gleason score

## » Identifizierung geeigneter Patienten ist entscheidend für den Erfolg der aktiven Überwachung

In einer großen Serie an der Johns Hopkins University untersuchten Bastian et al. [20] bei 237 Patienten nach radikaler

Prostatektomie die Wertigkeit der Epstein-Kriterien. Der endgültige histologische Befund nach radikaler Prostatektomie bestätigte die präoperative Einstufung in 91,6% der Fälle. Bei 8,4% der Patienten zeigte sich jedoch, entgegen der präoperativen Einstufung, ein organüberschreitendes Tumorwachstum.

**Tab. 2** Ergebnisse der Active surveillance aus den größten Studien der letzten 2 Jahre

Einrichtung	Jahr	Altersmedian (Jahre)	Anzahl (n) der Patienten	Prostatakarzinomspezifische Mortalitätsrate	Gesamt-mortalität	Grund für Therapie	Median (Jahre) bis Therapie
Johns Hopkins University [51]	2011	66	769	0	2	Histologischer Befund	2,2
University of Toronto [52]	2010	70,3	450	1	21,4	PSA	–
UCSF [53]	2011	61,9	649	0	3	Histologischer Befund	3,5
ERSPC [54]	2009	66	988	0,2	11,2	–	2,6
Royal Marsden Hospital [50]	2008	67	326	0	2	PSA	1,3
MSKCC [55]	2011	62	238	–	–	Histologischer Befund	–
University of Miami [56]	2011	64	272	0	2	Histologischer Befund	2,6

*ERSPC* European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, *MSKCC* Memorial Sloan Kettering Cancer Center, *PSA* Prostata-spezifisches Antigen, *UCSF* University of California, San Francisco.

**Tab. 3** Einschlusskriterien für Active surveillance aus den größten Studien der letzten 2 Jahre

Einrichtung	Klinisches Stadium	PSA	Gleason-Score	Anzahl (n) der positiven Stanzten	Tumorvolumen	PSA DT
Johns Hopkins University [51]	≤T2a	–	≤3+3	≤2	≤50%	≤0,15
University of Toronto [52]	–	≤10	≤3+3	–	–	–
UCSF [53]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%	–
ERSPC [54]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	–	≤0,2
Royal Marsden Hospital [50]	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	–	–
MSKCC [55]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤50%	–
University of Miami [56]	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%	–

*ERSPC* European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, *PSA* prostataspezifisches Antigen, *PSA DT* „prostate-specific antigen doubling-time“ (PDA-Verdopplungszeit), *UCSF* University of California, San Francisco, *MSKCC* Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Zur besseren Prädiktion eines insignifikanten Prostatakarzinoms nehmen in den letzten Jahren Nomogramme einen wachsenden Stellenwert ein. Am häufigsten werden die Nomogramme von Partin et al., D’Amico et al., Kattan et al., Nakanishi et al. und Chun et al. eingesetzt. Zusammen ergeben die Nomogrammstudien eine Genauigkeit von 73–79% [21].

Ferner gewinnt derzeit die multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) stark an Bedeutung. Mithilfe dieser Technik können auffällige Prostataareale gezielt biopsiert und aggressive Prostatatumoren zuverlässiger entdeckt werden. Vargas et al. [22] ermittelten den positiven prädiktiven Wert eines multiparametrischen MRT für den Nachweis eines Hochrisikokarzinoms mit >90%.

Die Entwicklung von molekularen Markern, wie z. B. OncoDx®, Prolaris® oder Prostate Core Mitomic Test™, ist ein weiterer wichtiger Schritt in der Optimierung der Diagnostik von Niedrigrisikokarzinomen bzw. der Identifizierung von für AS geeigneten Patienten. Für den Routineeinsatz von Biomarkern als prädiktive Faktoren ist die Datenlage derzeit nicht ausreichend.

Eine mögliche Erweiterung der Einschlusskriterien stellt ein weiteres wichtiges Thema dar, da die derzeitigen Eignungskriterien möglicherweise die Zahl von potenziellen AS-Kandidaten limitieren. In einer Arbeit von Van den Bergh et al. [23] wurde bei Männern mit einem Gleason-3+4-Karzinom, die alle anderen Eignungskriterien, wie klinisches Tumorstadium, PSA-Wert und Tumorum-

men erfüllten, eine prostatakarzinomspezifische Überlebensrate von 100% gezeigt. Allerdings ist die Aussagekraft bei einem Follow-up von nur 2 Jahren beschränkt.

### Reklassifizierung von Patienten

Schätzungsweise ein Drittel der Patienten mit einem Niedrigrisikoprostatakarzinom wird in eine höhere Risikogruppe reklassifiziert. Die Wahrscheinlichkeit hängt direkt mit den Eignungskriterien für die AS zusammen: Erfüllen die Patienten die strikten Epstein-Kriterien, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie keiner späteren Intervention bedürfen. In diesem Fall wird jedoch ein hoher Anteil von Patienten aus der AS ausgeschlossen und mit einem möglicherweise doch insignifikanten Prostatakarzinom unnötig lokal therapiert.

Die Progression von einem Niedrigrisiko- in ein Hochrisikokarzinom ist nur in seltenen Fällen aufgrund von prähistologischen molekularen Veränderungen im prostatatischen Gewebe möglich [24]. Bei der Mehrheit der Patienten stellt dagegen das Nichterkennen eines Hochrisikoprostatakarzinoms im Rahmen einer Stanzbiopsie der Prostata ein häufiges Problem dar. Es wurde nachgewiesen, dass die pathologische Differenzierung des stanzbiopsisch gesicherten Karzinoms in ca. 30% der Fälle im Vergleich zum Präparat nach radikaler Prostatektomie unterschätzt wird [25].

Griffin et al. [26] vertreten daher den Standpunkt, dass eine umgehende Therapie, im Sinne einer radikalen Prostatek-

**Tab. 4** Nachsorge bei „Active surveillance“

Studie	Digital-rektale Untersuchung (DRU)	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	Rebiopsie	Transrektale Ultraschall (TRUS)
Van As et al. [50]	Alle 3 Monate für 2 Jahre Danach alle 6 Monate	Jahr 1: monatlich Jahr 2: alle 3 Monate Danach: alle 6 Monate	Nach 18 bis 24 Monaten Danach alle 3 Jahre	Nicht erwähnt
Dall’Era et al. [6]	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate	Alle 12 bis 24 Monate	Alle 6 bis 12 Monate
Carter et al. [57]	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Jährlich	Nicht erwähnt
Klotz et al. [58]	Alle 3 Monate für 2 Jahre Danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil ist	Alle 3 Monate für 2 Jahre Danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil ist	Nach 12 bis 18 Monaten	Beliebig
Patel et al. [59]	Alle 3 Monate für ein Jahr Danach alle 6 Monate	Alle 3 Monate für ein Jahr Danach alle 6 Monate	Nach 6 Monaten	Nach 6 Monaten
Soloway et al. [49]	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate für 2 Jahre	Nach 6 bis 12 Monaten Danach je nach Indikation	Keine Routine
Hardie et al. [60]	Alle 3 bis 6 Monate für 2 Jahre Danach alle 6 Monate	Alle 3 bis 6 Monate für 2 Jahre Danach alle 6 Monate, wenn der PSA-Wert stabil ist	Keine Routine	Keine Routine

tomie, bei allen Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom empfehlenswert ist. Eine Verzögerung des Eingriffs auch in Form von AS würde nur zu einer unnötigen Verzögerung der notwendigen Therapie und den damit verbundenen Ängsten führen [26].

## Follow-up-Regime

### Kontroll- und Untersuchungsintervalle

Patienten unter AS müssen in regelmäßigen Abständen gesehen und ebenso rebiopsiert werden, um eine Progression der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und dann immer noch kurativ tätig werden zu können (■ Tab. 4). Die vorliegende Empfehlung der S3-Leitlinien zu den eingehaltenen Kontroll- und Untersuchungsintervallen entspricht einem Expertenkonsens: Der PSA-Wert und eine digital-rektale Untersuchung (DRU) sollten in den beiden ersten Jahren alle 3 Monate und ab dem 3. Jahr alle 6 Monate durchgeführt werden. Biopsien werden in den ersten 3 Jahren alle 12 bis 18 Monate empfohlen. Im weiteren Verlauf können die Abstände auf 3 Jahre erweitert werden, da eine Progression in der Regel nach einem Zeitraum zwischen 18 und 30 Monaten zu erwarten ist.

Bei Patienten jenseits des 80. Lebensjahrs werden regelmäßige Kontrollbiopsien nicht mehr empfohlen, da die Vorteile einer frühzeitigen Intervention in die-

ser Altersgruppe – auch im Fall einer Progression in ein intermediäres oder Hochrisikoprostatakarzinom – gering sind.

Die Angaben zu den Biopsieintervallen variieren in der Literatur stark. Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) empfiehlt eine Rebiopsie nach einem, 4 und 7 Jahren, während Patienten an der Johns Hopkins University in Baltimore jährlich einer Rebiopsie unterzogen werden.

Die University of California, San Francisco (UCSF) kam nach einem Beobachtungszeitraum von 54 Monaten zu dem Ergebnis, dass das Risiko einer Reklassifizierung, in den meisten Fällen zu einem Gleason-Score-3+4-Prostatakarzinom, mit jeder Kontrollbiopsie zwischen 22 und 30% beträgt [27]. Auf Grund dieser Daten stellt sich die Frage, inwieweit eine sofortige Rebiopsie vor Start der AS sinnvoll wäre.

### Zukünftige Ansätze

Ein Grundprinzip der AS sollte die Sicherheit des Patienten bezüglich Tumorausdehnung und Gleason-Score sein. Die etablierten Einteilungssysteme erfüllen dieses Prinzip nur bedingt. Häufig werden daher beim Follow-up von Patienten unter AS die gleichen Verfahren der Bildgebung angewendet wie bei der Initialdiagnostik.

► **In frühen Prostatakarzinomstadien können Hochrisikokarzinomherde mithilfe der multiparametrischen MRT sicher identifiziert werden.**

Gleichzeitig können diese gezielt biopsiert werden [28]. Aktuell wird geprüft, ob bei negativem MRT ganz auf die doch oft komplikationsbehafteten Prostatabiopsien verzichtet werden kann. Eine rezente Studie belegt einen negativ-prädiktiven Wert von 97% [22]. Auch bei einer beschleunigten PSA-Kinetik kann ein MRT zum Einsatz kommen. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine standardisierte Auswertung der MRT-Informationen vorzugsweise mit dem Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS). Mithilfe dieser Auswertung war es möglich, Hochrisikotumoren sicher zu identifizieren (positiv-prädiktiver Wert 90%).

Ein System, das dem Urologen die Möglichkeit gibt, die Diagnostik zu großen Teilen selbst durchzuführen, bietet die Fusion von transrektalem Ultraschall (TRUS) und MRT. Hierbei werden die MRT-Bildinformationen in das System eingelesen und eine 3-dimensionale Darstellung der Prostata berechnet. Das so entstandene Bild wird zusätzlich direkt auf dem Ultraschallgerät fusioniert [29, 30]. Dieses Verfahren bietet gleich 2 Vorteile: Zum einen können die im MRT suspekt erscheinenden Bereiche gezielt biopsiert werden; zum anderen können auch Entnahmeorte aus letzten Untersuchungen gespeichert werden, sodass in einer



**Tab. 5** Abbruchkriterien der „Active surveillance“

Studie	Abbruchkriterien
Van As et al. [50]	PSAV >1 ng/ml pro Jahr Gleason-Score $\geq$ 4+3 oder >50%iger Tumorbefall in einer Biopsie
Dall'Era et al. [6]	Gleason-Score $\geq$ 7 bei Rebiopsie Steigender PSA-Wert Zunahme des Tumorumfanges in den Prostatastanzen
Carter et al. [57]	Gleason-Score $\geq$ 7 bei Rebiopsie Gleason-Grad 4, 5 >2 Stenzen positiv, >50%iger Tumorbefall in einer positive Stanze
Klotz et al. [58]	PSA DT <2 Jahre Gleason-Score $\geq$ 8 Update 2001: PSA DT <3 Jahre Gleason-Score $\geq$ 7 (4+3)
Patel et al. [59]	Gleason-Score-Progression PSAV >0,75/Jahr Zunahme des Tast- oder Sonographiebefunds (DRU/TRUS) Zunahme des Tumorumfanges
Hardie et al. [60] Roemeling et al. [61] Ercole et al. [62]	Steigender PSA-Wert, klinische Symptome PSA DT Zunahme des Tumorumfanges Gleason-Score-Progression Miktionsbeschwerden Zunahme des Tastbefundes Patientenwunsch
Soloway et al. [49]	Gleason-Score-Progression Steigender PSA-Wert und PSA DT Progression des klinischen Stadiums Zunahme des Tumorumfanges in den Prostatastanzen Patientenwunsch

*DRU* digital-rektale Untersuchung, *PSA DT* „prostate-specific antigen doubling-time“ (PSA-Verdopplungszeit), *PSAV* „prostate-specific antigen velocity“ (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit), *TRUS* transrektaler Ultraschall.

Folgeuntersuchung der genaue Bereich erneut untersucht werden kann.

Immer häufiger tritt neben der Bildgebung die Überwachung des Prostatakarzinoms mit der Hilfe von molekularen Biomarkern in den Blickpunkt. Diese bilden eine weitere Möglichkeit der frühen Detektion okkulten Herde eines Hochrisikokarzinoms und können ebenso Patienten identifizieren, die anhand ihres Genprofils zur Progression neigen [18, 31].

## Abbruchkriterien

Die klassischen Abbruchkriterien sind (■ **Tab. 5**; [32]):

- PSA-Verdopplungszeit <3 Jahre,
- Nachweis von mehr als 2 positiven Stanzen und/oder
- Gleason-Score >6 in den Kontrollbiopsien.

Dem stehen Ergebnisse der Johns Hopkins University gegenüber, die keine Korrelation zwischen der PSA-Verdopplungszeit und den ungünstigen histopathologischen Befunden fanden [33]. Ähnliche Ergebnisse mit nur einer geringen Übereinstimmung der beiden Parameter wurden auch an der University of California (UCSF, [34]) präsentiert.

Daten von 199 Patienten aus Großbritannien machten deutlich, dass die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit einen deutlich höheren prognostischen Wert hat als die PSA-Verdopplungszeit, da die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit >2 ng/ml/Jahr mit der Änderung des Gleason-Scores von 3+3 zu  $\geq$ 3+4 sowie dem mehr als 50%igen Tumorbefall in einer Stanze signifikant assoziiert ist [35].

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studien sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Indikationen für die Rebiopsie unterschiedlich waren. Aufgrund

dessen kann auch die Korrelation zwischen steigenden PSA-Werten und einem positiven Biopsiebefund je nach Studie unterschiedlich ausfallen.

Ein weiterer Grund für den Abbruch der AS ist die häufig relevante psychische Belastung der Patienten. In einer Studie von Klotz et al. [32] strebte ein deutlicher Anteil der Patienten (12%), die sich zunächst für eine AS entschlossen haben, nach einem relativ kurzen Zeitintervall auch ohne evidenten Progress eine definitive Therapie an.

## Weitere Therapieoptionen

Nach dem Verlassen der AS stehen den Patienten mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Diese reichen von den bereits etablierten Verfahren wie radikale Prostatektomie, „High-dose-rate“ (HDR)-Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie bis hin zu neuen Verfahren wie der fokalen Therapie.

Die fokalen Therapien des Prostatakarzinoms können allen Patienten mit der Erstdiagnose eines Hochrisikoprostatakarzinoms oder Versagen des konservativen Managements angeboten werden [24]. Es ist möglich, dass die Entwicklung dieses neuen organerhaltenden Verfahrens mit nur wenigen Nebenwirkungen in der Zukunft dazu führen wird, dass sich ein deutlich größerer Anteil der Patienten statt für die AS für die fokale Therapie des Prostatakarzinoms entscheidet. Hier müssen jedoch erst die Ergebnisse laufender klinischer Studien abgewartet werden.

## Pathologische Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie

Ob eine Phase der AS vor einem operativen Eingriff zu einer bedeutsamen Verschlechterung pathologischer Ergebnisse kommt, wird in der Literatur auf verschiedene Weisen analysiert. Neben der einfachen Beschreibung der pathologischen Ergebnisse vergleichen einige Studien die histologischen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie im Anschluss an die AS (AS-RP) mit den Ergebnissen von Patienten, die die gleiche prätherapeutische Niedrigrisikocharakteristik aufwiesen und sofort operiert wurden [36, 37]. Allerdings beinhaltet dieses Vorgehen ein

Selektionsbias, da somit nur solche Männer in der AS-RP-Gruppe, die tatsächlich einen zwischenzeitlichen Progress hatten, mit der Gesamtkohorte der potenziellen AS-Kandidaten verglichen werden. Einige der vorliegenden Studien haben versucht, diesen Bias zu berücksichtigen, in dem sie die pathologischen Ergebnisse nach AS-RP mit den pathologischen Ergebnissen der Patienten nach sofortiger radikaler Prostatektomie mit den „schlechtesten“ präoperativen Niedrigrisikokriterien verglichen [38, 39].

In einer Analyse von 167 Patienten der PRIAS-Studie beschreiben Bul et al. [36] die pathologischen Befunde nach einer Periode der AS (mediane Zeit unter AS 1,3 Jahre). Der häufigste Grund zum Verlassen des AS-Protokolls war eine histologische Reklassifikation nach Initiierung der AS. In 29% der Fälle fanden sich aggressivere Tumorcharakteristika, die als ein pT3-Tumor oder ein Gleason-Muster von 4+3 gewertet wurden.

Dall’Era et al. [37] verglichen die pathologischen Ergebnisse von 33 Männern nach AS-RP (mediale Zeit 18 Monate unter AS) mit denen von 278 Männern, die eine sofortige radikale Prostatektomie erhielten. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Rate des Gleason-Upgrading >7 ( $p=0,56$ ), im positiven Absetzungsrand ( $p=0,3$ ) und in einem organbegrenztem Stadium (79% pT2-Tumoren nach AS-RP vs. 90% nach sofortiger RP;  $p=0,06$ ). Eine multivariate Analyse zeigte keine Assoziation einer AS-RP mit einem schlechteren pathologischen Outcome. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Bul et al. [38], die keinen Unterschied bei Männern nach AS-RP ( $N=69$ ) oder sofortiger RP ( $N=158$ ) in der Rate von Gleason-Score >6, der Rate einer extrakapsulären Tumorextension, positiver Absetzungsänder, Karzinomvolumen oder der Rezidivrate beschrieben, wobei alle Daten in der sofortigen RP-Gruppe vorteilhaft waren.

Um für den oben beschriebenen Bias zu kontrollieren, dass die Patienten, die die AS verlassen und sich zur AS-RP entscheiden, die „aggressiveren“ Niedrigrisikokarzinome haben, verglichen Iremashvili et al. [39] jene 23% ihrer Patienten ( $n=22$ ) mit einer Reklassifikation in der Kontrollbiopsie mit solchen 23% der

Männer, die das schlechteste pathologische Ergebnis nach sofortiger RP aufwiesen. Sie fanden signifikant mehr führenden niedrig-differenzierten Tumor (32 vs. 11%) und größere Karzinomvolumina (12,5 vs. 5% Einnahme des Gesamtpräparats) nach AS-RP, allerdings keine signifikanten Unterschiede beim extrakapsulären Wachstum, bei der Samenblaseninfiltration, Lymphknoteninfiltration oder bei der biochemischen Rezidivrate.

Satkunavisam et al. [40] verglichen die pathologischen Befunde von AS-RP-Patienten mit einer Progression hin zum Gleason-Score 7 ( $N=41$ ) mit Männern, die die gleichen histologischen Befunde bei Initialdiagnostik aufwiesen. In dieser Kohorte wurde kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festgestellt.

Zusammenfassend zeigen sich kontroverse pathologische Befunde der Patienten nach einer Periode der AS, mit der Aufführung einiger signifikanter Verschlechterungen in einigen Tumorcharakteristiken, aber nicht in allen. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den genannten Studien sollten solche Daten mit Vorsicht interpretiert werden. Weiterhin ist auch unklar, ob mögliche Unterschiede in diesen pathologischen Kriterien tatsächlich auch dann die Heilungsraten einer AS-RP im Vergleich zu einer sofortigen radikalen Prostatektomie bedeutsam verschlechtern können.

## Betreuung der Patienten

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms stellt nicht nur für die Patienten, sondern auch für deren Angehörige eine erhebliche psychische Belastung dar. Hinzu kommt die Belastung durch den Druck einer Therapieentscheidung. Bei der AS sind es hier v. a. die Unsicherheit und Angst vor einem unkontrollierten Tumorstadium. Van den Bergh et al. [41] berichten, dass Distress, Angst und Depression im Durchschnitt deutlich stärker bei Patienten mit Entscheidungskonflikten ausgeprägt sind. Patienten, die sich bei der Therapieentscheidung mehr Zeit gelassen haben, fühlen sich dagegen im weiteren Verlauf viel sicherer [41].

## » Kommunikation zwischen Arzt und Patient ist von großer Bedeutung

An dieser Stelle ist die Kommunikation zwischen Arzt und Patient von großer Bedeutung. Die Ergebnisse von Gorin et al. [41] belegen, dass Patienten in ihrer Entscheidung für die AS sehr stark von den Ärzten beeinflusst werden. Die Mehrheit der Patienten (64%) wurde in dieser Studie jedoch von ihren Ärzten nicht über die Möglichkeit einer AS aufgeklärt [42].

Die positive Interaktion zwischen behandelndem Arzt und Patienten führt auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität unter AS. Eine aktuelle Studie von Bergman u. Litwin ermittelte eine vergleichbare Lebensqualität von Patienten unter AS und Patienten nach radikaler Prostatektomie nach 5 Jahren [43].

Neben der psychischen Belastung der Patienten sind andere potenzielle Nebenwirkungen der AS zu diskutieren. Gerade die Häufung der erektilen Dysfunktion nach multiplen Biopsien wird hierbei angeführt. Die Untersuchungen der sexuellen Funktion der Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom, die sich entweder für die AS oder eine radikale Prostatektomie entschieden haben, haben gezeigt, dass Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion in der letzten Gruppe deutlich erhöht waren [44]. Fujita et al. [45] haben ferner den Einfluss von seriellen Biopsien unter AS auf die sexuelle Funktion untersucht und eine klare Reduktion des „International Index of Erectile Function“ (IIEF) Scores 5 gezeigt. In einer aktuellen Arbeit von Braun et al. [46] konnte dieser Effekt jedoch nicht bestätigt werden. Der Grund dafür ist darin zu suchen, dass sich der Einfluss von multiplen Biopsien und der natürlichen Alterung der Patienten auf die sexuelle Funktion nur schwer differenziert betrachten lässt.

## Fazit für die Praxis

- Immer häufiger werden lokal begrenzte Prostatakarzinome entdeckt, die eine sehr geringe Progressions-

neigung aufweisen. Die karzinomspezifische Mortalität bei diesen Patienten ist gering. Die AS stellt in solchen Fällen eine gute Alternative zu Operation oder Bestrahlung dar. Über diese Therapieoption müssen laut Leitlinien alle Patienten mit einem Niedrigrisikoprostatakarzinom aufgeklärt werden.

- Vorteile sind u. a. die Vermeidung einer Übertherapie und der daraus resultierenden therapiebedingten Komplikationen wie Inkontinenz und Impotenz. Gegen das Konzept einer AS sprechen eine mögliche Verschlechterung der Prognose bei verzögertem Therapieeinsatz und die z. T. hohe psychische Belastung der Patienten.
- Der entscheidende Faktor für den Erfolg der AS ist die histologisch und klinisch sichere Identifizierung der geeigneten Patienten. Momentan existieren keine einheitlichen anerkannten Einschlusskriterien, die mit ausreichender Zuverlässigkeit Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil identifizieren können.
- Die sorgfältige Tumorkontrolle ist bei der AS unerlässlich. Nur so kann eine Tumorprogression rechtzeitig erkannt und eine kurative Therapie eingeleitet werden.

## Korrespondenzadresse

### K. Lellig

Urologische Klinik und Poliklinik,  
Klinikum Großhadern,  
Marchioninstr. 15, 81377 München  
Katja.Zilinberg@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Lellig, B. Beyer, M. Graefen, D. Zaak und C. Stief geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Robert Koch-Institut (2010) Prostatakrebs. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html)
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al (2014) EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 65:124–137
3. Hoedemaeker RF, Rietbergen JB, Kranse R et al (2000) Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol* 164:411–415
4. Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 177:2106–2131
5. Dorr VJ, Williamson SK, Stephens RL (1993) An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. *Arch Intern Med* 153:2529–2537
6. Dall'era MA, Cooperberg MR, Chan JM et al (2008) Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 112:1650–1659
7. Van Den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH et al (2013) Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 64:204–215
8. D'Amico AV, Desjardin A, Chen MH et al (1998) Analyzing outcome-based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 83:2172–2180
9. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al (1998) Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 160:2407–2411
10. Klotz L (2013) Active surveillance: patient selection. *Curr Opin Urol* 23:239–244
11. Lepor H, Donin NM (2014) Gleason 6 prostate cancer: serious malignancy or toothless lion? *Oncology (Williston Park)* 28:16–22
12. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE et al (1993) Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71:933–938
13. Wolters T, Roobol MJ, Van Leeuwen PJ et al (2011) A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 185:121–125
14. Klotz L (2013) Active surveillance: current and future directions. *Curr Opin Urol* 23:237–238
15. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL et al (2006) Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 175:1298–1302 (discussion 1302–1293)
16. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J (2005) 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 293:2095–2101
17. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al (2009) Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 302:1202–1209
18. Parker C, Muston D, Melia J et al (2006) A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and the effect of radical treatment on overall survival. *Br J Cancer* 94:1361–1368
19. De Camargo Cancela M, Comber H, Sharp L (2013) Age remains the major predictor of curative treatment non-receipt for localised prostate cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 109:272–279
20. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI et al (2004) Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 101:2001–2005
21. Chun FK, Haese A, Ahayi SA et al (2008) Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer* 113:701–709
22. Vargas HA, Akin O, Afaq A et al (2012) Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 188:1732–1738
23. Van Den Bergh RC, Vasarainen H, Van Der Poel HG et al (2010) Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: active surveillance' study. *BJU Int* 105:956–962
24. Klotz L, Emberton M (2014) Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 24:270–279
25. San Francisco IF, Dewolf WC, Rosen S et al (2003) Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 169:136–140
26. Griffin CR, Yu X, Loeb S et al (2007) Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urol* 178:860–863 (discussion 863)
27. Dall'era MA, Albertsen PC, Bangma C et al (2012) Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 62:976–983
28. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E et al (2014) Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate Biopsies. *Eur Urol*. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.002
29. Marks L, Young S, Natarajan S (2013) MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 23:43–50
30. Mozer P, Roupert M, Le Cossec C et al (2014) First round of targeted biopsies with magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion images compared to conventional ultrasound-guided trans-rectal biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int*. DOI: 10.1111/bju.12690
31. Robinson K, Creed J, Reguly B et al (2010) Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:126–131
32. Klotz L (2013) Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eur Urol* 64:37–39
33. Ross AE, Loeb S, Landis P 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* 28:2810–2816
34. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF et al (2011) The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 185:1656–1660
35. Ng MK, Van As N, Thomas K et al (2009) Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int* 103:872–876
36. Bul M, Zhu X, Rannikko A et al (2012) Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 62:195–200
37. Dall'era MA, Cowan JE, Simko J et al (2011) Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. *BJU Int* 107:1232–1237
38. Bul M, Van Den Bergh RC, Zhu X et al (2012) Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 110:1672–1677



39. Iremashvili V, Manoharan M, Rosenberg DL et al (2012) Pathological findings at radical prostatectomy in patients initially managed by active surveillance: a comparative analysis. *Prostate* 72:1573–1579
40. Satkunasingam R, Kulkarni GS, Zlotta AR et al (2013) Pathological, oncologic and functional outcomes of radical prostatectomy following active surveillance. *J Urol* 190:91–95
41. Van Den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ et al (2009) Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 115:3868–3878
42. Gorin MA, Soloway CT, Eldefrawy A et al (2011) Factors that influence patient enrollment in active surveillance for low-risk prostate cancer. *Urology* 77:588–591
43. Bergman J, Litwin MS (2012) Quality of life in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:242–249
44. Van Den Bergh RC, Korfae IJ, Roobol MJ et al (2012) Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int* 110:1032–1039
45. Fujita K, Landis P, McNeil BK et al (2009) Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 182:2664–2669
46. Braun K, Ahallal Y, Sjoberg DD et al (2014) Effect of repeated prostate biopsies on erectile function in men on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 191:744–749
47. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969–74
48. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E et al (2004) An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 171:1520–1524
49. Soloway MS, Soloway CT, Williams S (2008) Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 101:165–169
50. van As NJ, Norman AR, Thomas K (2008) Predicting the probability of deferred radical treatment for localized prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 54:1297–305
51. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P (2011) Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 29:2185–2190
52. Klotz L, Zhang L, Lam A (2010) Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126–131
53. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L (2011) Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol*. 29:3669–3676
54. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ et al (2009) Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 55:1–8
55. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC et al (2008) Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 180:1964–1967
56. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A (2010) Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 58:831–835
57. Carter HB, Kettermann A, Warlick C (2007) Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 178:2359–2364
58. Klotz L (2005) Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 23:8165–8169
59. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E et al (2004) An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 171:1520–1524
60. Hardie C, Parker C, Norman A et al (2004) Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 95:956–960
61. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH et al (2007) Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 51:1244–1250
62. Ercole B, Marietti SR, Fine J, Albertsen PC (2008) Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era. *J Urol* 180:1336–1339