

Richtige Therapie rettet Leben

Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des Prostata-Karzinoms

Einer der Kernpunkte in der heutigen Urologie ist die frühzeitige Erkennung der klinisch relevanten Tumore, bei denen der Patient von einer Therapie profitieren könnte. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Diagnostik und der Therapie sind dabei von entscheidender Bedeutung.



Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid
St. Gallen

L'une des questions clés en urologie aujourd'hui est la détection précoce des cancers cliniquement pertinents où le patient peut bénéficier d'un traitement. Les nouvelles découvertes scientifiques dans le diagnostic et le traitement sont d'une importance cruciale.

Vom Zürcher Psychiater Eugen Bleuler (1857–1939) erschien 1919 das Buch „Das autistisch-undisciplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung“ (Berlin, Springer Verlag). Ein wirklich greifbarer Sinneswandel trat aber erst in den letzten paar Jahren ein, als zunehmend Leitlinien geschaffen wurden, welche die wissenschaftlichen Erkenntnisse kritisch gewichten, zusammenfassen und in Form von Empfehlungen abgeben. Leitlinien stellen keineswegs die ärztliche Kunst und Intuition in Abrede, sie können aber in der heutigen Zeit der Datenflut diejenigen Vorgehensweisen in Diagnostik und Therapie bezeichnen, die für die Mehrzahl der Patienten am sinnvollsten sind. „Guidelines take science into clinical practice“ (Gunnar Aus, Göteborg). Die weltweit mit Abstand am häufigsten beachteten Leitlinien zum Prostatakarzinom sind diejenigen der Europäischen Urologen-Gesellschaft (EAU) (1, 2). Die qualitativ hochstehenden S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie kommen in fast allen Bereichen zu identischen Schlussfolgerungen wie die EAU-Leitlinien (3).

Der vorliegende Artikel stellt deshalb in kurzer Form einerseits dar, welche Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms wissenschaftlich abgestützt ist und welche Verfahren zur Zeit noch als experimentell gelten und somit in der klinischen Tätigkeit ausserhalb von Studien nicht angewendet werden sollten.

Diagnostik

Das Prostatakarzinom ist einzigartig unter den malignen Tumoren wegen seiner hohen Prävalenz und des langsamen Wachstums. Bei 40% aller 65jährigen Männer finden sich histologisch Krebsdrüsen

in der Prostata, bei etwa 12% wird klinisch die Diagnose Prostatakarzinom während des gesamten Lebens gestellt und 3% aller Männer versterben wegen einem Prostatatumor. Diese Diskrepanz führt nicht nur zu einem diagnostischen, sondern auch zu einem therapeutischen Dilemma. Einer der Kernpunkte in der heutigen Urologie ist die frühzeitige Erkennung der klinisch relevanten Tumore, bei denen der Patient von einer Therapie profitieren könnte.

Die meisten Leitlinien empfehlen beim Prostatakarzinom eine individuelle Früherkennung (opportunistisches Screening, kein Massenscreening) im Lebensalter von 50 bis 70 Jahren, bei familiärer Belastung bereits ab 45 Jahren (4). Es ist grundsätzlich falsch bei einem über 75jährigen asymptomatischen Patienten im Rahmen eines allgemeinen Checkup das Prostata spezifische Antigen (PSA) mitzubestimmen.

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms basiert auf 3 Säulen: Digital-rektale Examination (DRE), Bestimmung des Serum-PSA-

TAB. 1 Risiko für Prostatakrebs bei tiefen Serumwerten des Prostata spezifischen Antigens (PSA)	
PSA (ng/ml)	Risiko für Prostatakrebs * (%)
0.0–0.5	6.6
0.6–1.0	10.1
1.1–2.0	17.0
2.1–3.0	23.9
3.1–4.0	26.9

* bei Männern mit normalem Tastbefund der Prostata

Wertes und transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie. Die DRE hat eine niedrige Sensitivität, dafür ist die Spezifität besser. Deshalb ist bei positivem Palpationsbefund eine Biopsie angezeigt, unabhängig vom PSA-Wert. PSA wird als wichtigster Tumormarker nicht nur in der Urologie, sondern wahrscheinlich in der gesamten Medizin angesehen, wobei dieses Antigen besser als organspezifischer Marker bezeichnet werden sollte. Eine Reihe von Prostatakrankheiten und äusseren Einflüssen kann das Serum-PSA erhöhen. Ebenso können gewisse hormonell wirksame Medikamente den Wert erniedrigen. Ein eigentlicher Normwert für das Serum-PSA existiert nicht. Je höher der Wert desto grösser das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Tab. 1).

Fällt eine oder beide dieser Basisuntersuchungen (DRE, PSA) abnormal aus, schliesst sich die transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie an. Die Etablierung der Diagnose beruht auf jeden Fall auf einer Histologie oder allenfalls Zytologie.

Weitere Biomarker wie (-2) pro PSA im Serum oder prostate cancer antigen-3 (PCA-3) und Sarkosin im Urin werden in den aktuellen Leitlinien nicht erwähnt. PCA-3 wird von der Industrie zwar stark beworben, ist aber keineswegs validiert und wird in der EAU-Leitlinie als experimentell aufgeführt. Auch weiterführende bildgebende Verfahren sind in der Diagnostik des Prostatakarzinoms noch im Stadium der Evaluation und sollten nicht in der Routine angewendet werden. Dies betrifft den Kontrastmittel verstärkten Ultraschall (CEUS), die Elastographie und den Computer gestützten Ultraschall (Histoscanning). Gemäss Deutscher S3-Leitlinie kann die Magnetresonanztomographie (MRT) als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden. Damit kann man allenfalls verdächtige Bezirke in der Prostata festlegen, die dann gezielter mit dem transrektalen Ultraschall biopsiert werden können.

Therapie lokalisierter Tumoren

Klinisch lokalisierte Tumoren ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen können in drei Risikokategorien eingeteilt werden (Tab. 2). Neben diesen prognostischen Gruppen sollten bei der Festlegung der Therapie der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten des Patienten, seine Miktionssymptomatik und die Präferenz des Patienten mitberücksichtigt werden. Eine kurative Therapie macht in der Regel nur dann Sinn, wenn unabhängig vom Prostatakarzinom die allgemeine Lebenserwartung des Patienten mindestens 10 Jahre beträgt.

In der Niedrigrisikogruppe gewinnt das Konzept von active surveillance zunehmend an Bedeutung. Diese Patienten werden 3monatlich mit Tastbefund und PSA sowie nach einem Jahr mit einer Re-Biopsie überwacht. Eine kurative Therapie wird bei Progression des Karzinoms oder bei Patientenwunsch eingeleitet. In der Schweiz wird derzeit ein nationales prospektives Register zur active surveillance eingerichtet (SIPCAS).

In der Gruppe mit niedrigem und mittlerem Risiko (Tab. 2) stehen drei etablierte kurative Verfahren zur Verfügung: Die radikale Prostatektomie, die LDR (low dose rate)-Brachytherapie und die perkutane Radiotherapie. Bezüglich Langzeitdaten im Hinblick auf PSA-freies Überleben nach 10 Jahren sind diese drei Verfahren als gleichwertig anzusehen. Auch die methodisch hochwertigen Leitlinien der Amerikanischen Urologen-Gesellschaft (AUA), die sich einzig und allein mit dem lokalisierten Prostatakarzinom beschäftigen, kommen zu diesem Schluss. Unterschiedlich bei den drei Ver-

Risikoklassifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms			
TAB. 2	Klinisches Stadium	PSA (ng/mL)	Gleason Skore in Biopsie
Niedrigrisiko (alle 3 Faktoren müssen erfüllt sein)	T1c–T2a	<10	2–6
Mittleres Risiko (ein Faktor trifft zu)	T2b	10–20	7
Hochrisiko (ein Faktor trifft zu)	T2c	>20	8–10

Ausprägung der Nebenwirkungen der drei kurativen Verfahren			
TAB. 3	Radikale Prostatektomie	Perkutane Radiotherapie	LDR-Brachytherapie
Harntrakt - Inkontinenz - Retention	++ (+)	+ (+)	(+) +++
Sexualität (erektile Dysfunktion)	+++	++	+
Rektum	(+)	+++	+
+++ starke Ausprägung (+) wenig/keine Ausprägung			

fahren sind aber die Nebenwirkungen (Tab. 3). Der Patient sieht sich einer ganzen Fülle an nicht validierten Informationen (Laienpresse, Internet) gegenüber und der behandelnde Arzt ist nicht selten geneigt, jene wissenschaftlichen Studien zu zitieren, welche die von ihm bevorzugte Therapieart in einem guten Licht erscheinen lassen.

Bei Karzinomen mit hohem Risiko sind sowohl die radikale Prostatektomie als auch die perkutane Radiotherapie in Kombination mit einer zweijährigen Hormonbehandlung als gleichwertig anzusehen. Für die Operationstechnik lässt sich festhalten, dass bei den wichtigsten Parametern wie onkologischem Resultat, Kontinenzrate und erektiler Funktion keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Verfahren (retropubisch, perineal, roboterassistiert) bestehen.

Andere Therapieoptionen wie die Kryotherapie, der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU), die Radiofrequenz-interstitielle Tumorablation (RITA) und die high dose rate (HDR)-Brachytherapie (sog. afterloading) sind noch als experimentell anzusehen.

Therapie fortgeschrittener Tumoren

Das lokal fortgeschrittene und metastasierte Prostatakarzinom kann nicht mehr definitiv geheilt werden. Die primäre Behandlungsform bei systemischer Erkrankung ist stets die Hormontherapie. Die Androgene können dem Patienten entweder chirurgisch mittels bilateraler subkapsulärer Orchiektomie oder medikamentös mittels LHRH-Analoga (Goserelin, Leuprorelin) resp. GnRH-Antagonisten (Degarelix) entzogen werden. In ausgewählten Fällen kann an Stelle einer solchen Androgendepriuation auch eine Blockade der Androgenrezeptoren mittels Bicalutamid in höherer Dosis erfolgen.

Noch nicht gänzlich beantwortet ist die Frage, wann man mit einer solchen Hormontherapie beginnen soll, sofort bei Diagnosestellung oder erst bei Auftreten von Symptomen (z.B. Knochenschmerzen). Die Androgendeprivation hat mehrere Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Libidoverlust, Osteoporose, kardiovaskuläre Morbidität und Verlust kognitiver Fähigkeiten. Deshalb wird die medikamentöse Androgendeprivation z.T. auch als intermittierende Therapie durchgeführt, wobei die Zyklen mit LHRH-Analoga resp. Therapiepause einzig und allein vom PSA-Wert getriggert werden.

Nach einer Latenzzeit von etwa 1 bis 2 Jahren kommt es unter Androgendeprivation in den meisten Fällen zu einer Tumorprogression. Dieses Stadium wird als kastrationsresistentes Prostatakarzinom bezeichnet. Für asymptomatische Patienten, die einzig einen Anstieg des PSA zeigen, ist zurzeit keine Standardbehandlung definiert (5). Indikationen für den Beginn einer Chemotherapie sind Symptome seitens des Tumors, ausgedehnte Metastasierung in der Bildgebung und eine PSA-Verdoppelungszeit von unter 2 Monaten. In einer solchen Situation ist die Erstlinientherapie mit Docetaxel, kombiniert mit niedrig dosiertem Prednisolon der Standard. Diese zytotoxische Therapie führt zu einem Überlebensvorteil, der sich im Rahmen von 2 bis 3 Monaten bewegt, sowie zu einer Stabilisierung der Lebensqualität und zu einer verbesserten Schmerzkontrolle. Schreitet dann der Tumor weiter vor, stehen neuerdings das Chemotherapeutikum Cabazitaxel und der Androgensyntheseblocker Abirateron in der Schweiz zur Verfügung.

Da das Prostatakarzinom vorzugsweise in das Skelett metastasiert, ist eine medikamentöse Osteoprotektion sinnvoll. Das Bisphosphonat Zoledronsäure und der Rank-Ligand-Inhibitor

Denosumab führen zu einer Reduktion der skelettalen Ereignisse (pathologische Frakturen, Notwendigkeit einer Knochenbestrahlung oder Knochenoperation, Rückenmarkskompression). Auf jeden Fall sollte zusätzlich Vitamin D3 und Calcium substituiert werden. Eine gute palliative Therapie von schmerzhaften Knochenmetastasen ist die perkutane Radiotherapie.

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Kantonsspital, Klinik für Urologie
EBU certified training center
9007 St. Gallen
hans-peter.schmid@kssg.ch

Prof. Dr. med. Johannes M. Wolff

Urologische Klinik
AKH Viersen, D-41751 Viersen

Literatur:

1. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59:61-71.
2. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011;59:572-583.
3. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. www.urologenportal.de
4. Gasser T, Iselin C, Jichlinski P et al. PSA-Bestimmung – Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU). Schweiz Med Forum 2012;12:126-128.
5. Cathomas R, Berthold D, Gillessen S et al. Das Prostatakarzinom im Wandel. Grundpfeiler der Diagnostik, Behandlung und Interdisziplinarität. Schweiz Med Forum 2011;11:759-763.

Take-Home Message

- ◆ Eine individuelle Krebsvorsorgeuntersuchung wird beim informierten Mann im Alter zwischen 50 und 70 Jahren empfohlen; ein Massenscreening dagegen ist abzulehnen
- ◆ Die Basisdiagnostik beruht auf der Palpation der Prostata und der Bestimmung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) im Serum. Standard zur Gewebegewinnung ist die transrektale, ultraschallgesteuerte Biopsie
- ◆ Active surveillance gewinnt beim Niedrigrisikokarzinom zunehmend an Bedeutung, da die Mehrzahl dieser malignen Tumore im weiteren Verlauf nicht klinisch relevant werden (Vermeidung von Übertherapie)
- ◆ Die drei kurativen Therapieformen radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie und LDR-Brachytherapie (Seedimplantation) haben im Langzeitverlauf gleich gute Heilungsraten, unterscheiden sich aber wesentlich in den Nebenwirkungen
- ◆ Die wichtigsten Fortschritte wurden in den letzten Jahren beim metastasierten Prostatakarzinom erzielt: Chemotherapeutika (Docetaxel, Cabazitaxel), Androgensynthesehemmer (Abirateron), Osteoprotektiva (Bisphosphonate, Denosumab)

Messages à retenir

- ◆ Un dépistage du cancer individuel est recommandé chez les hommes âgés de 50 et 70 ans, un dépistage de masse toutefois, devrait être rejeté
- ◆ Le diagnostic de base repose sur la palpation de la prostate et la détermination de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le sérum. La norme pour l'extraction des tissus est la biopsie par l'échographie transrectale guidée
- ◆ La surveillance active gagne de plus en plus de l'importance dans le cancer à faible risque I parce que la majorité de ces tumeurs malignes dans le cours de la maladie ne deviennent pas cliniquement pertinents (pour éviter le sur-traitement)
- ◆ Les trois formes de traitement curatif, la prostatectomie radicale, la radiothérapie percutanée et la brachythérapie LDR (implantation de grains) ont à long terme des taux de guérison aussi bons, mais elles diffèrent de façon significative dans les effets secondaires
- ◆ Les progrès les plus importants ont été accomplis ces dernières années dans le cancer métastatique de la prostate: agents chimiothérapeutiques (docétaxel, Cabazitaxel), inhibiteurs de la synthèse d'androgènes (abiraterone) ostéoprotecteurs (bisphosphonates, le denosumab)