

Urologie: Prostatakarzinom im Frühstadium

Abwarten oder therapieren?

Tobias Zellweger

Urologische Abteilung, Claraspital, Basel

Einleitung

Nach emotionalen und teils polemischen Leserbriefen in der SÄZ (2009;19:751–2) ist es notwendig, zu diesem offensichtlich umstrittenen Thema von fachärztlicher Seite Stellung zu nehmen.

Das Prostatakarzinom ist keine harmlose Erkrankung. Nach aktuellsten Daten des nationalen Krebsregisters versterben in der Schweiz jährlich gegen 1300 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms, das damit beim Mann (nach dem Bronchuskarzinom) die zweithäufigste Krebstodesursache darstellt [1]. Epidemiologische Prognosen gehen davon aus, dass sich die Inzidenz während der kommenden 25 Jahre verdoppeln wird, insbesondere aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung. Aus mehreren Autopsiestudien wissen wir, dass sich bei bis zu 40% (!) 50-jähriger Männer einzelne Karzinomzellen in der Prostata nachweisen lassen, wobei nur eine Minderheit jemals Symptome entwickeln bzw. daran versterben [2, 3]. Die Frage drängt sich daher auf, wie sich denn unter der Vielzahl klinisch offensichtlich irrelevanten Prostatakarzinome die eigentlichen «Killer» erkennen lassen, um *unnötige Übertherapien* zu vermeiden?

Hierzu gibt es zunehmend gute Evidenz: Nach bioptischer Diagnose eines Prostatakarzinoms kennt man mehrere unabhängige Prognosefaktoren, welche eine individuelle Risikoabschätzung erlauben. Die wichtigsten drei Prognosefaktoren sind der PSA-Wert und das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose sowie das histologische Grading, welches beim Prostatakarzinom als «Gleason-Score» bezeichnet wird. Ein hoher Gleason-Score (8–10) beschreibt eine schlechte Differenzierung (G3), währenddem ein tiefer Gleason-Score (4–5) eine gute, also günstige Differenzierung (G1) beschreibt.

Die bisher beste Studie *zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms* (unter Anwendung eben dieser Prognosefaktoren) wurde 2005 von Peter Albertsen im JAMA publiziert [4]. Er zeigte auf, dass man bei PSA-Werten unter 10 ng/ml in Abhängigkeit des Gleason-Scores mehrere Risikogruppen unterscheiden kann. Patienten mit einem gut differenzierten Karzinom hatten dabei ein nur geringes Risiko von 5%, während der kommenden 20 Jahre an ihrem Tumor sterben zu müssen. Andererseits aber betrug das Risiko für jüngere Patienten mit schlecht differenziertem Prostatakarzinom über 90%, dass sie daran versterben würden.

Trotz dieser bereits vorhandenen Daten muss es ein prioritäres Ziel der Prostatakarzinom-Forschung bleiben, die Risikoabschätzung für den einzelnen Patienten durch die Suche nach weiteren, vorwiegend molekularen Pro-

gnosefaktoren, zu verbessern. Durch die Identifikation solcher unabhängiger Prognosefaktoren erhofft man sich, dass es bis in wenigen Jahren möglich sein wird, für jeden Patienten ein ganz individuelles Risikoprofil nach immunhistochemischer Auswertung seiner Prostatabiopsie zu erstellen. Aufgrund dieses Risikoprofils würde man ihn dann beraten können hinsichtlich der für ihn optimalen Behandlungsstrategie mit einem möglichst geringen Risiko der Über- oder Unterbehandlung.

Welche Patienten benötigen eine aktive Therapie?

Es sind dies insbesondere Männer in einem guten Allgemeinzustand mit einer biologischen Lebenserwartung von über 10 Jahren (i.d.R. <70 Jahren) mit mässig bis schlecht differenzierten Karzinomen. Sie profitieren nachgewiesenermassen von einer kurativ geplanten Therapie, solange das Karzinom auf die Prostata beschränkt ist [5].

Zwei kurative Behandlungsverfahren stehen zur Verfügung:

1. Die *radikale Prostatektomie*, bei der die Prostata mitsamt ihrer Kapsel und den Samenblasen vollständig entfernt wird, was offen, laparoskopisch oder roboterunterstützt durchgeführt werden kann. Alle drei Operationsmethoden sind hinsichtlich funktioneller und onkologischer Ergebnisse untereinander vergleichbar [6]. *Daher ist die Wahl des Operationsverfahrens für das Ergebnis weniger entscheidend als die individuelle Erfahrung des Operateurs.*
2. Die *Bestrahlung*, welche entweder fraktioniert als externe Hochvolt-Therapie oder (in ausgewählten Fällen) als Brachytherapie verabreicht werden kann. Bei der Brachytherapie wird die Strahlenquelle (z.B. ¹²⁵Iod-Seeds) permanent in der Prostata platziert. Die Behandlungsergebnisse der Strahlentherapie liessen sich während der letzten Jahre durch die Kombination mit einer temporären Testosteron-Blockade (medikamentöse Androgenablation) deutlich verbessern.

Aufgrund der vorhandenen Literaturdaten sind die Operation und die externe Strahlentherapie in etwa gleich wirksam mit ähnlichen 10-Jahres-Überlebensraten von jeweils >90%. Für die radikale Prostatektomie ist zusätzlich bewiesen, dass sie die Metastasierungsrate signifikant verringert [5]. Ein ähnlicher Beweis wurde für die Bestrahlung bisher noch nicht erbracht. Es ist daher davon auszugehen, dass die radikale Pros-



Tobias Zellweger

tatektomie eine bessere Langzeit-Heilungschance ermöglicht, weshalb sie v.a. bei jüngeren Patienten die Behandlungsmethode der Wahl darstellt. Eine erst kürzlich publizierte Umfrage unter deutschen Urologen mit Prostatakarzinom zeigt deutlich, dass diese auch für sich selber die Operation als therapeutische Strategie favorisieren [7].

Welche Patienten können zuwarten?

Eine weitere mögliche Behandlungsstrategie ist ein «Wait and Watch». Das beobachtende Zuwarten wird häufig v.a. bei schweren Komorbiditäten oder bei älteren Patienten mit einer biologischen Lebenserwartung unter 10 Jahren angewendet. Hier kommt hinzu, dass das Prostatakarzinom im Alter oft weit langsamer wächst als bei jüngeren Patienten [8].

Zunehmend häufiger wird auch bei jüngeren Patienten mit gut differenzierten Karzinomen (maximaler Gleason-Score 6), tiefem PSA-Wert (<10 ng/ml) und bioptisch geringem Tumorbefall ein konservatives Vorgehen erwogen, um eine Übertherapie zu vermeiden. Für solche Fälle eher empfehlenswert als das herkömmliche «Wait and Watch» ist das neuere Konzept der «*Active Surveillance*» [9]. Dabei werden die Patienten nebst digital rektaler Palpation und PSA-Verlaufskontrollen mittels wiederholten Biopsien in periodischen Abständen kontrolliert. Sobald sich die histologische Differenzierung verschlechtert und/oder die Anzahl tumorbefallener Stanzbiopsien zunimmt, wird eine aktive Therapie durchgeführt.

Fazit

Je jünger ein Patient und je schlechter die Tumordifferenzierung, desto aktiver sollte ein Prostatakarzinom therapiert werden. Andererseits gilt: Je älter ein Patient, je kleiner das Tumolvolumen und je besser die histologische Differenzierung, desto eher kommt auch ein konservatives Vorgehen in Frage.

Ein noch nicht befriedigend gelöstes Problem ist die Früherkennung von Hochrisiko-Patienten. Hier muss die Forschung nach weiteren Prognosefaktoren fortgesetzt werden.

Korrespondenz:

PD Dr. Tobias Zellweger

Urologische Abteilung

Claraspital

CH-4053 Basel

tobias.zellweger@claraspital.ch

Literatur

- 1 Vereinigung schweizerischer Krebsregister, <http://www.asrt.ch>.
- 2 Sakr WA, Haas GP, et al. Frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993;150:379–85.
- 3 Soos G, Tsakiris I, et al. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol.* 2005;48(5):739–44.
- 4 Albertsen PC, Hanley JA, et al. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005;293:2095–101.
- 5 Bill-Axelsson A, Holmber L, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1144–54.
- 6 Ficarra V, Novara G, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55:1037–63.
- 7 Gillitzer R, Hampel C, et al. Therapy choices of german urologists and radio-oncologists if personally diagnosed with localized prostate cancer. *Urologe A.* 2009;48:399–407.
- 8 Johannsson JE, Andren O, et al. Natural history of early localized prostate cancer. *JAMA.* 2004;291:2713–9.
- 9 Bastian PJ, Carter B, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol.* 2009;55:1321–32.