

Aktuelle Therapieoptionen

Kurative Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes mit ca. 30% aller neu entdeckten Krebsfälle. Nach dem Lungenkrebs ist das PCa zudem die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache beim Mann. Einer von 6 Männern wird im Verlaufe seines Lebens mit der Diagnose PCa konfrontiert, wo hingegen nur einer von 7 Männern mit PCa auch daran versterben wird (1). Der Prostata spezifischen Antigen (PSA) Test führte in den letzten 15 Jahren dazu, dass heute über 90% der PCa im lokalisierten potentiell kurativen Stadium entdeckt werden (2).

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent de l'homme avec environ 30% de tous les cas de cancer nouvellement détectés. Après le cancer du poumon, le cancer de la prostate est aussi la deuxième plus fréquente cause de décès par cancer chez les hommes. Un homme sur six sera confronté au cours de sa vie avec un diagnostic de cancer de la prostate alors que seulement un sur sept hommes avec cancer de la prostate va mourir de cette cause(1). Le test de l'antigène prostatique spécifique (PSA) a conduit au cours des 15 dernières années, à la détection de plus de 90% de cancers de la prostate localisés au stade potentiellement curatif (2).

Tumorbiologie

Im Vergleich zu anderen Krebsarten zeigt das PCa eine sehr langsame Wachstumstendenz und kann viele Jahre klinisch stumm bleiben. In einer Langzeitbeobachtungsstudie von Patienten mit lokalisiertem, wenig aggressivem PCa sind ohne Therapie nach 20 Jahren nur 17% tatsächlich auch am PCa verstorben (3). Ältere polymorbide Patienten, welche eine Lebenserwartung von unter 10 Jahre aufweisen, profitieren somit kaum von einer kurativen Behandlung des PCa. Konsequenterweise sollte bei diesen Patienten auch auf ein PSA-Screening verzichtet werden.

Mortalität und Morbidität

Auch wenn das PCa im Vergleich zu anderen Krebsarten eine relativ geringe Letalität aufweist, bleibt zu bedenken, dass etwa dreimal mehr Männer an Problemen im Zusammenhang mit dem PCa leiden als daran versterben (4). Makrohämaturie, pathologische Knochenfrakturen und die Nebenwirkungen einer Systemtherapie zählen beim fortgeschrittenen PCa zu den häufigsten Gründen für eine Lebensqualitätsverminderung. In grossen Studien wird i.d.R. das Gesamtüberleben als Endpunkt gewählt, was methodologisch Sinn macht, generell aber dazu führt, dass die Problematik der erheblichen Morbidität in der Diskussion um das PCa häufig etwas untergeht. Demgegenüber kann aber auch eine Übertherapie zu unnötiger Morbidität führen.

Therapien

Es gibt wirksame Therapien, welche das Leiden und das Sterben am PCa verhindern oder zumindest stark hinauszögern können.



Dr. med. Cédric Poyet
Zürich



PD Dr. med. Michael Müntener
Zürich

Neben kurativen Therapieansätzen, welche weiter unten einzeln erläutert werden, werden häufig im fortgeschrittenen Stadium systemische Therapieansätze wie die Hormonablation oder die Chemotherapie angewendet. Für jeglichen Therapie-Entscheid sollten verschiedene Faktoren berücksichtigt werden: Dazu gehören sicher der zu erwartende Spontanverlauf des Tumors ohne Therapie, Alter sowie allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten. Sinnvollerweise sollten diese Überlegungen natürlich bereits vor einem möglichen individuellen Screening des Patienten stattfinden.

Therapiestrategien beim lokalisierten Prostatakarzinom

1. Active Surveillance

Active Surveillance (AS) ist eine kurative Therapie-Strategie beim niedrigmalignen PCa mit dem Ziel die Überbehandlung zu reduzieren. Bei Patienten unter AS wird einerseits das PSA verlaufs kontrolliert, andererseits werden im Langzeitverlauf erneute Biopsien der Prostata entnommen um einen Tumorprogress frühzeitig zu erkennen. Somit kann bei Tumorprogress immer noch eine kurative Therapie eingeleitet werden. Die AS ist nicht gleichzusetzen mit dem sogenannten Watchful Waiting. Bei Letzterem wird nur bei Krankheitsprogression eine Therapie in palliativer Intention eingeleitet.

Bei guter Patientenselektion sind die Resultate bis anhin vielversprechend: Das Gesamtüberleben der Patienten im Langzeitverlauf ist gleich wie bei Patienten, die direkt einer kurativen Therapie zugeführt wurden. Etwa 25 % der Patienten unter AS werden im Verlauf der Beobachtungszeit einer kurativen Therapie unterzogen (5).

2. Radikale Prostatovesikulektomie

Bei der radikalen Prostatovesikulektomie (rPVE) wird die gesamte Prostata inklusive Kapsel und Samenblase chirurgisch entfernt. Neben der offenen Technik wird das Verfahren heute immer öfter roboterassistiert laparoskopisch angeboten. Bei Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa ist die rPVE mit einem besseren karzinomspezifischen Überleben assoziiert als bei Patienten unter Watchful Waiting (Level 1 Evidenz) (6).

Während der rPVE wird häufig eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Dies ermöglicht die Untersuchung der Lymphknoten

auf Metastasen. Ob die Lymphadenektomie zu einer zusätzlichen Tumorkontrolle beiträgt, ist nicht abschliessend geklärt.

Die rPVE ist sicher die invasivste Therapieform zeigt jedoch auch eine unübertroffene Tumorkontrolle im Vergleich zu den anderen Therapieformen, insbesondere bei aggressiven Tumoren. Sollte es nach einer rPVE zu einem Lokalrezidiv kommen, kann eine zusätzliche lokale Bestrahlung mit relativ geringer Morbidität durchgeführt werden. Die Morbiditätsparameter Inkontinenz sowie Impotenz sind im Langzeitverlauf ähnlich wie bei der externen Bestrahlung der Prostata (7). Je jünger der Patient und je aggressiver der Tumor, desto eher zeigt die rPVE eine bessere Tumorkontrolle als die Bestrahlung der Prostata (9).

3. Externe perkutane Radiotherapie der Prostata

Die externe perkutane Radiotherapie der Prostata (EPRP) ist eine weitere kurative Therapieform, welche neben der Chirurgie, die am besten untersuchte Behandlung ist. Für die EPRP liegen Langzeitstudien vor, welche die Effektivität der Behandlung gut belegen. Eine randomisierte Studie welche die EPRP mit der rPVE vergleicht, existiert hingegen nicht. Die Tumorkontrolle der EPRP scheint im Vergleich zu der rPVE insgesamt etwas schlechter zu sein, insbesondere bei aggressiven PCa (8, 9).

Beim lokal fortgeschrittenen PCa zeigt zudem die EPRP in Kombination mit Androgendprivation einen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Androgendprivation (Level 1 Evidenz) (10).

Die EPRP ist ein nicht-invasives Verfahren, welches die letzten Jahre grosse technische Fortschritte durchlaufen hat. Die Behandlung des Lokalrezidiv nach EPRP stellt eine Herausforderung dar, da eine Salvage rPVE zwar technisch möglich, aber mit relativ schlechten funktionellen Resultaten assoziiert ist. Unklar bleibt ob und in welcher Häufigkeit es nach EPRP zu Zweitkarzinomen kommt.

4. Brachytherapie der Prostata

Die Brachytherapie ist eine Form der internen Strahlentherapie. Es werden hierbei kleinste Strahlenquellen (sogenannte Seeds) aus Titan und Jod-125 in die Prostata eingesetzt. Die Seeds verbleiben in der Prostata um dort ihre Strahlenwirkung auf das PCa zu entfalten. So wird das Tumorgewebe durch hoch dosierte, gezielte Strahlung von innen behandelt. Da es sich um ein eher neueres Verfahren handelt ist die Brachytherapie wissenschaftlich weniger gut untersucht als die EPRP oder die rPVE. Weiter sind keine randomisierten Studien vorhanden, welche die Brachytherapie mit anderen kurativen Therapieoptionen vergleicht. In Fallserie-Studien zeigt die Brachytherapie eine gute langfristige Tumorkontrolle [11]. Wichtig ist die genaue Selektion der Patienten, welche für eine Brachytherapie in Frage kommen: Einerseits sollte nur ein niedrig bis mittelaggressives PCa vorliegen, andererseits sollten keine wesentlichen Miktionsbeschwerden bestehen sowie die Prostatagrösse nicht über 50 g liegen.

Ähnlich wie bei der EPRP ist auch nach Brachytherapie eine Salvage rPVE bei Rezidivtumor schwierig und mit schlechten funktionellen Resultaten assoziiert.

Insgesamt ist die Brachytherapie für ein gut selektioniertes Patientengut ein konzeptionell attraktives, minimal invasives Verfahren mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil als die Chirurgie oder die EPRP.

Was bringt die Zukunft?

Weitere technische Verbesserungen der bildgebenden Verfahren zur Darstellung der Prostata lassen auf neue Therapiemodalitäten hoffen. In Zukunft sollte es durch verfeinerte Bildgebung mög-

lich sein, den Tumor in der Prostata eindeutig zu erkennen um nur eine gezielte lokale Behandlung durchzuführen. Solche Therapien werden bereits heute teilweise angewendet (z.B. Teilprostatektomie oder Hochfrequenzablation der Prostata (HIFU)). Langzeitstudien mit onkologischen Resultaten hierzu fehlen jedoch noch.

Neue Biomarker, welche besser signifikante von insignifikanten Prostatatumoren zu unterscheiden vermögen, werden stets gesucht.

Insgesamt wird die Anzahl der kurativen Behandlungen eher abnehmen, da einerseits die Problematik der Überbehandlung erkannt wurde, und andererseits durch das PSA-Screening auch immer mehr insignifikante PCa entdeckt werden.

Schlussfolgerung

Die optimale Therapiestrategie des lokalisierten PCa stellt für alle beteiligten Disziplinen eine Herausforderung dar. Da keine randomisierten Studien vorliegen, welche die verschiedenen kurativen Therapieoptionen direkt miteinander vergleichen, sind die Vor- und Nachteile der jeweiligen Therapieform mit dem Patienten kritisch zu besprechen. Vor jeglichem Therapieentscheid ist zudem die Frage zu stellen ob der Patient aktuell bereits eine Behandlung benötigt, insbesondere falls nur ein kleiner Herd eines niedrigmalignen Tumors vorliegt.

Dr. med. Cédric Poyet

Oberarzt, Klinik für Urologie, Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
cedric.poyet@usz.ch

PD Dr. med. Michael Müntener

Chefarzt, Klinik für Urologie, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich
michael.muentener@triemli.zuerich.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das PCa ist ein häufiges Karzinom mit einer meist langsamen Wachstumsdynamik
- ◆ Nicht jeder Mann, bei dem ein PCa diagnostiziert wird, wird daran versterben, allerdings ist das PCa im fortgeschrittenen Stadium mit einer nicht unerheblichen Morbidität vergesellschaftet
- ◆ Nicht jedes lokalisierte PCa muss behandelt werden (Stichwort Überbehandlung)
- ◆ Für das lokalisierte PCa existieren verschiedene kurative Therapieoptionen, welche in der richtigen Indikationsstellung alle eine relativ hohe Tumorkontrolle aufweisen

Message à retenir

- ◆ Le cancer de la prostate est un cancer fréquent avec une dynamique de croissance principalement lente
- ◆ Non chaque homme, dans lequel un cancer de la prostate est diagnostiqué en mourra, mais le cancer de la prostate à un stade avancé est associé avec une morbidité importante
- ◆ Non chaque cancer localisé de la prostate doit être traité (mot-clé surtraitement)
- ◆ Pour le cancer de la prostate localisé il existe plusieurs options de traitement curatif, qui avec l'indication correcte montrent un contrôle de la tumeur relativement élevé

Literatur:

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010. 60(5): p. 277–300
2. Schroder, F.H., et al., Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): p. 1320–8
3. Lu-Yao, G.L., et al., Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*, 2009. 302(11): p. 1202–9
4. Popiolek, M., et al., Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*, 2013. 63(3): p. 428–35
5. Klotz, L., Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*, 2005. 23(32): p. 8165–9
6. Bill-Axelsson, A., et al., Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364(18): p. 1708–17
7. Resnick, M.J., et al., Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(5): p. 436–45
8. Merglen, A., et al., Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. *Arch Intern Med*, 2007. 167(18): p. 1944–50
9. Hoffman, R.M., et al., Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2013. 105(10): p. 711–8
10. Warde, P., et al., Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378(9809): p. 2104–11
11. Potters, L., et al., 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2008. 179(5 Suppl): p. S20–4