

Frühes Prostatakarzinom

Behandlung bei Senioren und Hochbetagten

Die Indikation zur kurativen Behandlung eines Prostatakarzinoms hängt neben tumorspezifischen Faktoren auch vom Alter des Patienten ab. Bis zu welchem Lebensalter sollen/sollten/können radikale Prostatektomie, externe Radiotherapie oder Low-Dose-Rate-(LDR-)Brachytherapie angewendet werden? Und welche anderen Therapiemöglichkeiten bestehen beim lokalisierten Prostatakarzinom (T1-2 N0 M0) bei Senioren und Hochbetagten?

Hans-Peter Schmid, Dominik Abt und Livio Mordasini

In der Alterskategorie der 65- bis 80-jährigen Patienten ist die korrekte Indikationsstellung für eine kurative Therapie eine höchst anspruchsvolle ärztliche Aufgabe. Aus Autopsieserien bei Männern ohne bekanntes Prostatakarzinom und aus Operationsserien von Harnblasenkarzinomen, bei denen die scheinbar gesunde Prostata mitentfernt wurde, weiss man, dass 40 Prozent der im Median 65 Jahre alten Patienten ein Prostatakarzinom (PCa) haben (4).

Allerdings sind 80 Prozent dieser latenten PCa gut differenziert (Gleason-Score ≤ 6), haben ein niedriges Tumolvolumen ($\leq 0,5 \text{ cm}^3$) und dürften somit im weiteren Lebensverlauf

klinisch nie relevant werden. Je älter der Mann, desto höher ist der Anteil an solchen prävalenten PCa, bei 80-Jährigen beträgt er rund 80 Prozent. Um die Indikationsstellung für eine kurative Therapie zu erleichtern, wurde das lokalisierte PCa in Risikogruppen unterteilt (Tabelle 1).

Aber nicht nur diese tumorspezifischen Faktoren müssen beim Behandlungsentscheid berücksichtigt werden, sondern gleichermaßen auch der Faktor Patient und sein genereller Gesundheitszustand. Die meisten Leitlinien fordern eine vom Karzinom unabhängige Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren (2). Die Abschätzung der verbleibenden Lebenszeit ist im individuellen Fall allerdings sehr schwierig, selbst unter Zuhilfenahme von Komorbiditätsklassifikationen wie zum Beispiel dem Charlson-Score.

Vermeidung der Überdiagnose

Idealer wäre es, die Diagnose PCa bei Personen, die für eine kurative Therapie im Vorhinein nicht infrage kommen, gar nicht zu stellen (Vermeidung der Überdiagnose). Auf welche Art und Weise der Test auf das prostataspezifische Antigen (PSA) differenziert und sinnvoll in der Vorsorge angewendet werden könnte, zeigt eine prospektive Fallkontrollstudie aus Schweden mit 1167 Männern, die über 25 Jahre lang verfolgt wurden. Betrug das Serum-PSA im Alter von 60 Jahren 1 ng/ml oder weniger, entwickelten nur 0,5 Prozent dieser Männer im späteren Verlauf ein PCa mit Metastasen und lediglich 0,2 Prozent starben an einem PCa (6).

Basierend auf den oben dargelegten epidemiologischen Fakten zum PCa wird in der Niedrigrisikogruppe (Tabelle 1) zunehmend das Konzept der aktiven Überwachung praktiziert. Hierbei ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung potenziell heilbar, und der Patient hat eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Bei späterer Progression des Tumors oder auch auf Patientenwunsch wird dann eine kurative Therapie (radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie, LDR-Brachytherapie) durchgeführt. Damit wird in der Gruppe der Karzinome ohne Progression eine Übertherapie vermieden.

Nicht zu verwechseln mit aktiver Überwachung ist das schon seit Langem bestehende Konzept des Watchful Waiting. Hierfür kommen Patienten mit einem Prostatatumor in jeder Risikogruppe infrage (Tabelle 1), sowohl die potenziell heilbaren als auch die nicht heilbaren. Der Patient hat eine geschätzte Lebenserwartung von unter zehn Jahren. Eine palliative Therapie (meist Androgendeprievation) wird bei Auftreten klinischer Symptome, kurzer PSA-Verdoppelungszeit oder sehr hohem PSA eingeleitet.

MERKSÄTZE

- ❖ Die anerkannten, internationalen Leitlinien empfehlen keine Vorsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Männern über 70 Jahren (Vermeidung von Überdiagnosen).
- ❖ Das Hochrisikokarzinom (Gleason 8–10) hat selbst im höheren Lebensalter eine nicht unerhebliche Mortalität.
- ❖ Beim lokalisierten Prostatakarzinom mit PSA < 50 ng/ml ist keine Hormontherapie angezeigt: Sie verbessert die Prognose im Vergleich zu «Nichtstun» nicht, hat aber Nebenwirkungen.
- ❖ Die Indikation für eine lokale kurative Therapie sollte bei über 70-jährigen Patienten mit T1-2 N0 M0 Gleason ≤ 7 gut überlegt und restriktiv gestellt werden (Vermeidung von Übertherapie).

Tabelle 1:

Risikostratifizierung beim lokalisierten Prostatakarzinom (T1-2 N0 M0)

niedrig	Risiko	
	intermediär	hoch
PSA ≤10 ng/ml und Gleason-Score <7 und T1-2a	PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score = 7 oder T2b	PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score >7 oder T2c-3a

Tabelle 2:

Konservatives Management bei Männern über 65 Jahre mit Prostatakarzinom (PCa) T1-2 N0 M0 (3)

Gleason-Score	10-Jahres-Risiko	
	PCa-spezifische Mortalität	Risiko, an einer anderen Todesursache zu sterben
Gleason 2–4	8,3%	59,8%
Gleason 5–7	9,1%	57,2%
Gleason 8–10	25,6%	56,5%

Derzeit läuft in Deutschland eine multizentrische, randomisierte Studie zur Beurteilung der Effektivität und der Nebenwirkungen der vier Behandlungsarme radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie, LDR-Brachytherapie und aktive Überwachung (7). Über eine Dauer von vier Jahren sollen insgesamt 7600 Patienten mit PCa der Niedrigrisikogruppe und der frühen intermediären Risikogruppe eingeschlossen werden. Diese wichtige PREFERE-Studie verdient die uneingeschränkte Unterstützung aller Ärzte.

Operation versus Watchful Waiting

Die skandinavische prospektive, randomisierte Prostatakarzinomgruppenstudie Nr. 4 (SPCG-4) stellt den Wert der radikalen Prostatektomie bei über 65 Jahre alten Männern infrage. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das karzinomspezifische Überleben waren in den Gruppen radikale Prostatektomie und Watchful Waiting nahezu identisch (Abbildung) (1). Da es sich um eine Post-hoc-Subgruppenanalyse handelt, ist ein Selektionsbias allerdings nicht gänzlich ausgeschlossen, zudem ist die mittlere Lebenserwartung seit der Datenerhebung um rund fünf Jahre gestiegen.

Jedoch zeigt eine populationsbasierte Kohortenstudie aus dem Register Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) eine nicht unerhebliche karzinomspezifische Mortalität bei über 65 Jahre alten Männern mit einem lokalisierten PCa und einem Gleason-Score 8 bis 10 (Tabelle 2) (3). In dieser Patientengruppe mit einem medianen Alter von 78 Jahren wird wahrscheinlich zu selten behandelt.

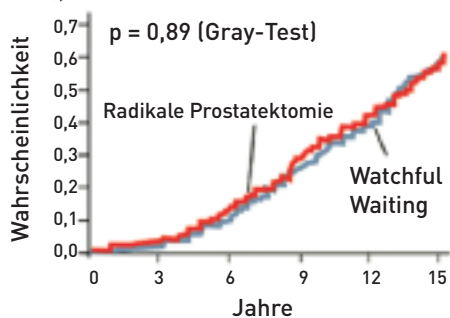
Hochbetagte

Bei Männern über 80 Jahre – auch wenn sie biologisch jünger erscheinen und topfit sind – ist eine lokale Therapie die absolute Ausnahme. Das zeigen sowohl der klinische Alltag als auch die grossen publizierten Serien, in denen der Anteil der über 80-Jährigen zur radikalen Prostatektomie unter 1 Prozent liegt. Bei der perkutanen Radiotherapie sind zwar das mediane Alter und die Altersspanne etwas höher als bei der Operation, aber der Anteil dieser Männer liegt immer noch im tiefen einstelligen Prozentbereich.

Stellenwert der Hormontherapie

Generell sollte bei über 80 Jahre alten Männern primär keine Prostata Vorsorgeuntersuchung mehr durchgeführt werden. Leider finden aber auch akzidentelle PSA-Bestimmungen statt, was bei asymptomatischen Patienten aber nicht zu einer Prostatabiopsie führen sollte. Die EORTC-Studie 30 891 (frühe versus verzögerte Hormontherapie beim klinisch lokalisierten PCa, welches nicht kurativ behandelt wird) hat gezeigt, dass ein Nutzen der Androgendeprivation nur bei PSA-Werten über 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdoppe-

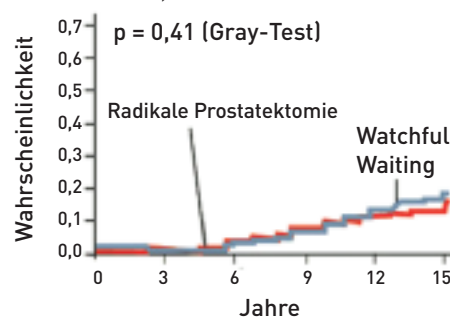
Tod (alle Ursachen), Männer > 65 Jahre



Absolutzahlen (Überlebende)

Radikale Prostatektomie	190	185	166	135	99	42
Watchful Waiting	182	177	162	133	101	42

Tod durch Prostatakarzinom, Männer > 65 Jahre



Absolutzahlen (Überlebende)

Radikale Prostatektomie	190	185	166	135	99	42
Watchful Waiting	182	177	162	133	101	42

Abbildung: Gesamtüberleben von über 65 Jahre alten Männern, die entweder eine radikale Prostatektomie erhielten oder nur beobachtet wurden (Watchful Waiting) (1)

lungszeit von unter zwölf Monaten besteht (5). Da die anti-androgene Therapie mit ernsthaften Nebenwirkungen (kardiale Ereignisse, verminderte Glukosetoleranz, Osteoporose, kognitive Einschränkungen) vergesellschaftet ist und mit einem deutlich erhöhten Sturzrisiko einhergeht, setzt man so behandelte Männer auch einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aus.

Alternativen

Konsequenterweise sollte man bei den über 80 Jahre alten Patienten mit klinisch lokalisiertem PCa und nicht stark erhöhten PSA-Werten auch nicht in einen therapeutischen Aktivismus verfallen und «ein bisschen etwas» machen (Kryoablation, irreversible Elektroporation, hochintensiver fokussierter Ultraschall). Diese Methoden gelten derzeit als experimentell und entbehren jeglicher höherer Evidenz.

Der gut aufgeklärte betagte Patient wird bei intaktem Patienten-Arzt-Verhältnis verstehen, dass ein reines Watchful Waiting, bei dem eine Behandlung nur im Falle klinischer Beschwerden erfolgt, in seiner Situation aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage am sinnvollsten ist. ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid
 Klinik für Urologie
 Kantonsspital
 9007 St. Gallen
 E-Mail: hans-peter.schmid@kssg.ch

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Literatur:

1. Bill-Axelsson A et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–1717.
2. Heidenreich A et al.: EAU Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59: 61–71.
3. Lu-Yao GL et al.: Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009; 302: 1202–1209.
4. Stamey TA et al.: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 933–938.
5. Studer UE et al.: Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941–949.
6. Vickers AJ et al.: Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010; 41:c4521.
7. Wiegel T et al.: PREFERE – the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013. *Urologe A* 2013; 52: 576–579.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 6/2015. Der leicht bearbeitete Nachdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.