

Therapieoptionen beim lokalisierten Karzinom

Radikale Prostatektomie bis «Watchful Waiting»

In den letzten 30 Jahren hat sich die Fünfjahres-Überlebensrate bei Prostatakarzinom um fast ein Drittel, auf heute 98 Prozent, erhöht. Dies ist insbesondere der Einführung der verbesserten Früherkennung von Patienten mit noch organbegrenztem Tumorleiden zu verdanken. Die Wahl der Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom umfasst die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die interstitielle Brachytherapie und in ausgewählten Fällen eine «Watchful Waiting»-Strategie.

BRUNELLO MAZZOLA, ROBIN RUSZAT, ROBERTO CASELLA, TULLIO SULSER

Die Fünfjahres-Überlebensrate von Patienten mit Prostatakarzinom hat sich von 67 Prozent im Jahr 1976 auf 98 Prozent zwischen den Jahren 1992 bis 1999 erhöht (1). Dieser Trend ist Folge der Einführung des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Diagnostik und der bedingten Möglichkeit einer frühzeitigen Erfassung eines organbegrenzten Tumors. Die Wahl der geeigneten Therapie beim lokalisierten Prostatakarzinom wird derzeit kontrovers diskutiert. Die wichtigsten Faktoren für die Wahl der Therapie sind:

- ▲ Tumorstadium
- ▲ Gleason-Score (= Differenzierung des Tumors)
- ▲ PSA-Wert
- ▲ Alter des Patienten
- ▲ Allgemeinzustand und Komorbiditäten
- ▲ Lebenserwartung des Patienten
- ▲ Nebenwirkungen verschiedener Therapien.

Die Frage, ob es sich um ein noch organbegrenztes Tumorleiden handelt, muss mittels Staginguntersuchungen beantwortet werden. Alle mit kurativer Absicht angewandten Therapieoptionen sind mit relevanten Komplikationen assoziiert, welche nur bei hoher Wahrscheinlichkeit eines potenziellen Therapieerfolges zumutbar sind. Der PSA-Wert, der Gleason-Score, die digital rektale Untersuchung und die Computertomografie des Abdomens oder alternativ das MRI mit endorektaler Spule geben wichtige Informationen für das Tumorstadium und eine mögliche extraprostatiche Progression. Bei Patienten mit einem PSA-Wert < 20 ng/ml, einem klinischen T-Stadium

< T2a (digital rektal nicht palpabler Tumor) und einem Gleason-Score ≤ 6 beträgt das Risiko einer lymphogenen Metastasierung weniger als 10 Prozent (2, 3).

Die Knochenszintigrafie ist die Methode der Wahl für die Diagnose von Knochenmetastasen und wird bei PSA-Werten > 20 ng/ml und/oder bei wenig differenzierten Prostatakarzinomen (Gleason-Score 8–10) beziehungsweise bei unklaren muskuloskelettalen Beschwerden empfohlen.

Im lokalisierten Tumorstadium bieten sich für den Patienten verschiedene Therapieoptionen an: die radikale Prostatektomie (laparoskopisch, retropubisch, perineal), die perkutane Strahlentherapie und die interstitielle Brachytherapie. In ausgewählten Fällen kann auch eine «Watchful Waiting»-Strategie zur Anwendung kommen. In selektionierten Zentren kommen minimalinvasive Alternativverfahren wie die Kryotherapie oder der fokussierte Ultraschall (HIFU) zur Anwendung. Für diese Methoden liegen derzeit noch keine Langzeitergebnisse vor.

Chirurgische Therapie

Ein chirurgischer Therapieansatz ist für Patienten indiziert, die mit grosser Wahrscheinlichkeit kurativ behandelt werden können und eine Lebenserwartung von über zehn Jahren haben.

Radikale retropubische Prostatektomie

Die radikale retropubische Prostatektomie zeigt derzeit die besten Ergebnisse bezüglich des Langzeit-

überlebens. Wie wichtig die Einbeziehung von Lebensalter und Komorbidität ist, verdeutlicht die Arbeit von Holmberg et al. (4), die prospektiv randomisiert die operative Option mit «Watchful Waiting» bezüglich Gesamt- und krankheitsfreiem Überleben nach einem medianen Nachsorgeintervall von 6,2 Jahren vergleicht. Nach dieser relativ kurzen Beobachtungszeit konnte in der Prostatektomiegruppe das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben, halbiert werden. Das Risiko für Fernmetastasen war zudem um 14 Prozent kleiner. Hingegen war der Unterschied im Gesamtüberleben in den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Es ist zu bemerken, dass die mediane Lebenserwartung bei Patienten mit Fernmetastasen nur zwei bis drei Jahre beträgt. Aufgrund dieser Tatsache wird der Unterschied in der Mortalitätsrate in beiden Gruppen mit längerem Follow-up sehr wahrscheinlich zunehmen.

Für die radikale Prostatektomie stehen drei verschiedene Zugangswege zur Verfügung. Am häufigsten wird der retropubische Zugang angewandt. In Rückenlage, nach transurethraler Katheterisierung, wird eine mediane Laparotomie zwischen Umbilicus und Os pubis über eine Länge von 10 bis 15 cm durchgeführt, das Cavum Retzii wird stumpf eröffnet, und die Blase wird von der Beckenwand mobilisiert. Das Peritoneum wird nach kranial verschoben. Die Lymphadenektomie vor der Prostatektomie wird bei Risikopatienten bezüglich Lymphknotenmetastasierung routinemässig durchgeführt, das heisst bei Gleason-Score ≥ 7 (unabhängig von PSA-Wert und Staging) und/oder PSA-Wert > 10 ng/ml (unabhängig von Gleason-Score und Staging).

Die Präparation am Apex prostatae ist aufgrund der Nachbarschaft zum neurovaskulären Bündel, dem Venenplexus und dem Sphinkter technisch anspruchsvoll. Eine sorgfältige Präparation in dieser Region hat grossen Einfluss auf die postoperative Urinkontinenz und Potenzrate (erektiler Funktion). Die Erhaltung des neurovaskulären Bündels an der seitlichen Prostatarückfläche kompromittiert das onkologische Resultat nicht, solange keine extraprostatiche Infiltration vorliegt. Kriterien für einen

Verzicht der Nervenschonung sind eine vorbestehende erektile Dysfunktion, ein lokal fortgeschrittener Tumor (klinisch T3), ein bereits palpierbarer Tumor am Apex prostatae, ein Gleason-Score ≥ 8 und ein PSA-Wert > 20 ng/ml.

Schwere Komplikationen und massiver Blutverlust nach radikaler retropubischer Prostatektomie sind heutzutage sehr selten geworden. Intraoperative Bluttransfusionen sind dennoch in 10 bis 20 Prozent der Fälle erforderlich (5). Der Grossteil der Patienten ist nach drei bis sechs Monaten kontinent. Eine Kontinenz ohne den Bedarf von Einlagen wird von 90 Prozent der Patienten nach durchschnittlich sechs Wochen berichtet. In weniger als 1 Prozent der Fälle ist eine Sphinkterprothese indiziert (6, 7). Wirksame konservative Massnahmen für diese Problematik sind das Beckenbodentraining und, bei Persistenz der Symptomatik, das Bio-Feedback und die elektrische Stimulierung mit der Rektalsonde. Die postoperative Potenzrate ist abhängig vom Patientenalter, der präoperativen sexuellen Funktion und der intraoperativen Nervenschonung. Falls diese bilateral durchgeführt werden kann, ist ein Erhalt der erektilen Funktion in bis zu 86 Prozent zu erwarten (7).

Radikale perineale Prostatektomie

Die perineale Prostatektomie wird in einigen Zentren bei gut differenzierten Tumoren (Gleason-Score ≤ 6) und PSA < 10 ng/ml durchgeführt. In dieser Patientengruppe liegt ein Lymphknotenbefall in weniger als 5 Prozent der Fälle vor. Eine Entfernung der pelvinalen Lymphknoten wird dementsprechend nicht durchgeführt. Die onkologischen Ergebnisse und Komplikationsraten sind mit der offenen retropubischen Technik vergleichbar (8). Die Patienten können frühzeitig mobilisiert werden. Ein Nachteil ist die höhere Inzidenz von Rektumverletzungen und Stuhlinkontinenz (9).

Radikale laparoskopische Prostatektomie

In den letzten Jahren wurde an mehreren grossen Kliniken, darunter an der Urologischen Universitätsklinik Basel, die radikale laparoskopische Prostatektomie etabliert. Vorteile dieser Methode sind

die bessere Visualisierung der Anatomie, der geringe und nur sehr seltene transfusionsbedingte Blutverlust und die geringen postoperativen Schmerzen bei den meist kleineren Inzisionen. Durch diese Vorteile ist eine verbesserte und sicherere Anastomosierung von Harnblase und Harnröhre möglich, welche erlaubt, den Patienten nach durchschnittlich einer Woche Spitalaufenthalt und ohne transurethralen Katheter nach Hause zu entlassen. Ergebnisse und Komplikationsraten sind mit der offenen Technik vergleichbar.

Strahlentherapie

In den letzten Jahren hat die Weiterentwicklung moderner Bestrahlungssysteme und Geräte zur Verbesserung der kurativen Strahlentherapie beigetragen.

Perkutane Radiotherapie

Die perkutane Radiotherapie der Prostata ist die wichtigste Alternative zur chirurgischen Therapie. Die onkologischen Ergebnisse sind nach einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf bis zehn Jahren mit der radikalen Operation vergleichbar. Im Langzeitverlauf von über zehn Jahren scheint die Operation der Strahlentherapie aber überlegen, da in der bestrahlten Prostata ein Rezidiv möglich ist (10, 11). Eine Therapiekomplication ist die radiogene Zystitis (Inzidenz: 5%), die einige Wochen nach Bestrahlungsende oder in Form von radiogenen Spätulzera mit Blasenschumpfung nach mehreren Jahren auftreten kann. Die Patienten berichten meistens über irritative Miktionsbeschwerden mit Algurie, Pollakisurie, Dranginkontinenz und Schmerzen. Eine medikamentöse Therapie ist bei zirka 20 Prozent der Patienten notwendig. Eine Harninkontinenz, die die Benützung von Einlagen erforderlich macht, tritt bei 15 Prozent auf. Die Strahlenproktitis (Inzidenz: bis 39%) manifestiert sich mit Durchfall, Stuhlinkontinenz und schmerzhaften Hämorrhoiden. Rektale Blutungen stellen die häufigste Form von Spätmorbidityen dar. Die Rate der erektilen Dysfunktion, definiert als nicht für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektionen, werden in der Literatur mit 59 bis 73 Prozent angegeben (12).

Interstitielle Brachytherapie

Als weitere Therapieoption des lokalisierten Prostatakarzinoms hat sich im Verlauf der letzten Jahre die interstitielle Brachytherapie durchgesetzt, die seit 2001 auch in der Schweiz (Kantonsspital St. Gallen und Klinik im Schachen, Aarau) angewendet wird. Ziel dieser Technik ist es, eine ausreichend hohe Strahlendosis in der Prostata zu erreichen und gleichzeitig benachbarte Organe wie Harnblase, Harnröhre und Rektum zu schonen. Die Behandlung erfolgt als erste Möglichkeit durch die Implantation von temporären Strahlenquellen (reiskorn-grossen «Seeds») mit hoher Aktivität («High-Dose-Rate-Brachytherapy»), meist in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie. Die zweite Möglichkeit ist die Implantation von permanenten Strahlern niedriger Aktivität («Low-Dose-Rate»), die meist als Monotherapie angewendet werden. Die Implantation erfolgt beim (in Steinschnittlage gelagerten) Patienten in Teil- oder Vollnarkose und unter transrektaler Ultraschallkontrolle. Die «Seeds» werden über eine Hohlnadel mit Hilfe eines Zielrasters perineal über die Prostata eingebracht. Für diese Therapieoption müssen die Patienten gut selektiert werden. Aus operationstechnischen Gründen darf das Prostatavolumen nicht mehr als 60 ml betragen. Obstruktive Miktionsbeschwerden gelten als Kontraindikation, da diese durch die Behandlung verstärkt werden können. Für Patienten mit durchgeführter transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) wurden nach Brachytherapie höhere Inkontinenzraten beschrieben. Der PSA-Wert sollte unterhalb von 10 ng/ml liegen und der Tumor gut bis mässig differenziert sein (Gleason-Score ≤ 6). Komplikationen sind irritative Miktionsbeschwerden, Harn-verhalt, Stuhldrangbeschwerden, rektale Blutungen und Ulzerationen. Die Inzidenz der erektilen Dysfunktion variiert in der Literatur zwischen 14 und 52 Prozent. Die Resultate sind im Zehnjahres-Follow-up vergleichbar mit der Operation und der perkutanen Bestrahlung (13). Langzeitresultate fehlen jedoch noch. Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit dieser Therapieoption werden in Zukunft anhand randomisierter Studien gezogen werden. Die Brachytherapie steht derzeit noch nicht im Pflichtleistungskatalog der

Schweizer Krankenkassen, die Patienten müssen die Kosten der Behandlung selbst tragen.

«Watchful Waiting»

Nicht alle Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom benötigen eine intensive Therapie. Insbesondere älteren Patienten mit einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren und gut bis mässig differenzierten (Gleason ≤ 5), organbegrenzten Prostatakarzinomen darf ein expektatives Vorgehen angeboten werden. Dabei hält man sich die Möglichkeit einer palliativen Therapie (hormonelle Ablation) für den Fall der Krankheitsprogression offen. Aufgrund der Tatsache, dass viele Patienten mit klinisch irrelevanten Tumoren übertherapiert werden, empfehlen einige Autoren, eine aktive Therapie in kurativer Absicht erst bei Krankheitsprogression zu beginnen. Die meisten Patienten, die sich für ein expektatives Vorgehen entscheiden, müssen im Lauf von zwei bis drei Jahren aufgrund einer Progression behandelt werden (14, 15).

Der Vorteil des «Watchful Waiting» ist die Vermeidung von therapiespezifischen Nebenwirkungen. Miktionsbeschwerden und erektile Dysfunktionen können aber tumorbedingt dennoch auftreten. Im direkten Vergleich zwischen den Strategien Prostatektomie und «Watchful Waiting» zeigte sich eine höhere Inzidenz von obstruktiven Miktionsbeschwerden in der letzteren Gruppe (44% vs. 28%). Die Inzidenz der erektilen Dysfunktion und der Urininkontinenz lag dagegen in dieser Gruppe niedriger (80% vs. 45% und 49% vs. 21% respektiv [4]). Die subjektive Lebensqualität war in beiden Gruppen gleich. Wir empfehlen das «Watchful Waiting» nur bei Patienten über 75 Jahren oder solchen mit relevanten Komorbiditäten und kurzer Lebenserwartung. Patienten über 75 Jahre mit aggressiven Tumoren (Gleason-Score ≥ 7), aber gutem Allgemeinzustand, sollten für eine Radiotherapie motiviert werden. ▲

Dr. med. Brunello Mazzola
(Korrespondenzadresse)
Dr. med. Robin Ruszat
Dr. med. Roberto Casella
Prof. Dr. med. Tullio Sulser
Urologische Klinik
Universitätsspital Basel
4031 Basel
E-Mail: ruszatr@uhbs.ch

Quellen:

1. Jemal, A., Tiwari, R.C., Murray, T. et al.: Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J. Clin.* 2004; 54: 8.
2. Campbell, SC, Klein, EA et al.: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology* 1995; 46: 352.
3. Hoenig, D.M., Chi, S., Porter, C. et al.: Risk of nodal metastases at laparoscopic pelvic lymphadenectomy using PSA, Gleason-score and clinical stage in men with localized prostate cancer. *J. Endourol* 1997; 11: 263.
4. Holmberg, L., Bill-Axelsson, A., Helgesen, F. et al.: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781.
5. Lepor, H., Nieder, A.M., Ferrandino, M.N.: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. *J. Urol.* 2001; 166: 1729.
6. Catalona, W.J., Carvalhal, G.F., Mager, D.E. et al.: Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J. Urol.* 1999; 162: 433.
7. Walsh, P.C., Marschke, P., Ricker, D. et al.: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58.
8. Sullivan, L.D., Weir, M.J., Kinahan, J.F. et al.: A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000; 85: 95.
9. Lance, R.S., Freidrichs, P.A., Kane, C. et al.: A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int* 2001; 87: 61.
10. Goluboff, E.T., Benson, M.C.: External beam radiation therapy does not offer long-term control of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 1996; 23: 617.
11. Gray, C.L., Powell, C.R., Riffenburgh, R.H. et al.: 20-year outcome of patients with T1-3N0 surgically staged prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *J Urol* 2001; 166: 116.
12. Lilleby, W., Fossa, S.D., Waehre, H.R. et al.: Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys.* 1999; 43: 735.
13. Radge, H., Korb, L.J., Elgamal, A.A. et al.: Modern Prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89: 135.
14. Carter, C.A., Donahue, T., Sun, L. et al.: Temporarily deferred Therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4001.
15. Wu, H., Sun, L., Moul, J.W. et al.: Watchful waiting and factors predictive of secondary treatment of localized prostate cancer. *J. Urol.* 2004; 171: 1111.