

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Grenzen der lokalen PCa-Therapie

Lars Budäus, Felix Preisser

Während durch die jüngsten Ergebnisse der Studien STAMPEDE und CHARTED die Bedeutung der Chemotherapie im metastasierten PCa-Stadium eindeutig belegt werden konnte, stellen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, die im Verlauf lokale Probleme erwarten lassen bzw. ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer okkulten lymphogenen Metastasierung aufweisen, eine heterogene Gruppe dar. Darüberhinaus stellt der Anteil an primär ossär metastasierten Tumorstadien eine weitere relevante Subgruppe dar, die den behandelnden Urologen bei der Therapieentscheidung vor eine große Herausforderung stellt.

Der Einsatz der PSA-Wert-basierten Früherkennung führte initial zu einer Verschiebung der Tumorcharakteristika bei Diagnosestellung hin zu frühen, organbegrenzten Tumorstadien. Im letzten Jahrzehnt verschob sich jedoch insbesondere bei Patienten, die sich einer Operation unterzogen, diese Entwicklung im Sinne einer „inversen Stadienmigration“. D. h. Patienten die sich in jüngster Zeit zur radikalen Prostatektomie vorstellten, weisen zunehmend nicht lokal begrenzte Tumoren oder Niedrig-Risiko-Konstellationen, sondern eine Hoch-Risiko-Konstellation mit höherer Metastasenlast auf (1). Ursache für diese Entwicklung ist neben der vermehrten Anwendung von Aktive-Surveillance-Protokollen unter anderem die Etablierung neuer Therapieformen für Niedrig-Risiko-Karzinome, wie zum Beispiel fokale Therapieformen.

Staging

Entsprechend der europäischen und deutschen S3-Leitlinien sollte bei Hoch-Risiko-Patienten das initiale Staging per Knochenszintigramm in Kombination mit einem CT oder MRT erfolgen. In den europäischen Leitlinien wird die Durchführung eines CT in Kombination mit einem CT oder einem MRT und einem Szintigramm empfohlen. In Einzelfällen, insbesondere zur Beurteilung der lokalen Resektabilität (z. B. Infiltration des Blasenhalses, Sphinkters), besteht, soweit noch nicht durchgeführt, für das lokale Staging per MRT

ein weiterer Zusatznutzen (2). Bei lokal weit fortgeschrittenen Befunden kommt dem transrektalen Tastbefund und dem transrektalen Ultraschall (TRUS), idealerweise vom jeweiligen Operateur durchgeführt, eine große Bedeutung für die OP-Planung zu.

Durch das PSMA-PET (Prostata-spezifisches Membranantigen-PET) besteht neuerdings eine weitere leistungsfähige diagnostische Möglichkeit. Trotz einzelner Limitationen der PSMA PET (z. B. zur präoperativen Diagnostik von kleinen Lymphknotenmetastasen), erreicht das PSMA-PET eine von bisherigen bildgebenden Verfahren nicht erreichte diagnostische Genauigkeit, die wahrscheinlich zu einer weiteren klinischen Verbreitung führen wird (2).

Therapie des lokal fortgeschrittenen PCa

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom wird definiert durch ein kapselüberschreitendes Wachstum, eine Samenblaseninfiltration oder eine Invasion in den Blasenhalshals (T3-T4, N0, M0). Die Therapie lokal weit fortgeschrittener Tumore basiert häufig auf einem multimodalen Konzept.

Gegenwärtig existieren keine randomisierten Studien, in denen die Ergebnisse einer primären Radiotherapie mit der radikalen Prostatektomie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren verglichen werden. Einzelne Fall-Kontroll-Studien lassen allerdings ein signifikant

geringeres Metastasenrisiko im weiteren Krankheitsverlauf sowie ein signifikant besseres karzinomspezifisches Überleben bei Patienten vermuten, die primär operiert wurden (4). Aufgrund der Anfälligkeit dieser retrospektiven Vergleiche für Einflüsse der Patientenselektion sind weitere prospektiv randomisierte Studien dringend notwendig.

Rationale für die Lokaltherapie beim metastasierten PCa

Eine lokale Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom wird bisher nicht von den Leitlinien empfohlen und sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Die Rationale hinter einer lokalen Therapie im metastasierten Stadium besteht im Wesentlichen aus onkologischen Überlegungen, einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle sowie der Vermeidung lokaler Komplikationen. So führen Blasenbodeninfiltration, rezidivierende Harnverhaltungen oder eine Rektuminfiltration mit perianalem Blutabgang zu einem deutlichen Verlust an Lebensqualität (5).

Für die interdisziplinär zu fällende Entscheidung für eine operative Therapie bei lokal fortgeschrittenen Befunden ist die individuelle Beurteilung der Resektabilität entscheidend. Im Einzelfall ermöglicht eine neoadjuvante Hormotherapie für drei bis sechs Monate eine Verbesserung der lokalen Resektabilität insbesondere bei klinischem Verdacht auf Rektuminfiltration. Darüberhinaus erlaubt der Abfall des PSA-Werts unter der Hormontherapie eine verbesserte Beurteilung des zu vermutenden onkologischen Ansprechens. Dadurch kann unter anderem individuell abgewogen werden, ob die Operation primär zur Verhinderung lokaler Komplikationen oder als Bestandteil eines

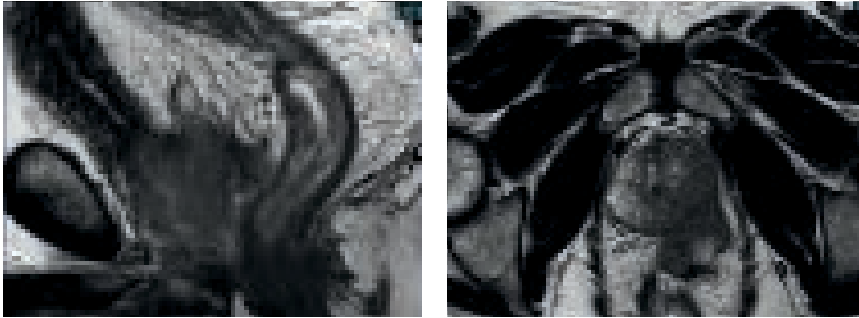


Abb. 1: Multiparametrisches MRT der Prostata eines Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa und kapselüberschreitendem Wachstum linksseitig, links sagittale Darstellung, rechts axiale Darstellung

multimodalen Therapiekonzeptes bestehend aus Operation, Radiatio und Hormontherapie zu sehen ist (s. Abb. 1).

Lymphogen metastasiertes PCa

In unterschiedlichen retrospektiven Studien wurde in der Vergangenheit die Bedeutung der radikalen Prostatektomie als lokale Therapie auch bei Lymphknoten-positiven Befunden gezeigt. So fand sich in einer retrospektiven Analyse von Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie trotz histologisch nachgewiesener lymphogener Metastasierung ein Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, bei denen keine radikale Prostatektomie und in der Regel lediglich eine Hormontherapie durchgeführt wurde.

Eine weitere Serie von Patienten, bei denen bei intraoperativem Nachweis

einer lymphogenen Metastasierung im Schnellschnitt die radikale Prostatektomie vollendet wurde (im Vergleich zu denjenigen Patienten, bei denen die Operation wegen des Metastasen-nachweises abgebrochen wurde), ergab sowohl ein besseres klinisches progressionsfreies Überleben als auch ein besseres krebspezifisches Überleben (6, 7) (s. Abb. 2).

Prognoseverbesserung durch eine Lokaltherapie

Diese Hinweise auf eine Prognoseverbesserung durch eine Lokaltherapie bei einem metastasierten Prostatakarzinom wurden in strahlentherapeutischen Arbeiten bestätigt (8, 9). Bisher existieren jedoch keine randomisierten Studien, welche die primären Therapieverfahren (radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie vs. Strahlentherapie und Androgendepivation) miteinander verglichen. Auch konnte bislang

der kurative Stellenwert einer Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie bei lymphogen metastasierten Prostatakarzinomen nicht abschließend geklärt werden.

In einzelnen retrospektiven Studien zeigte sich jedoch, dass 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie und extendierter Lymphadenektomie ohne weitere adjuvante Therapie in bis zu 30 % der Patienten biochemische Rezidivfreiheit erreicht wurde (10). Entsprechende Ergebnisse der prospektiv randomisierten SEAL-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie adressieren das onkologische Outcome nach einer limitierten Lymphadenektomie gegenüber einer extendierten Lymphadenektomie

Therapie des primär-ossär metastasierten PCa

Die Entfernung des primären Tumors bei metastasierten Patienten hingegen wurde bisher nur in nicht-randomisierten klinischen Serien untersucht. Erste Ergebnisse in kleinen retrospektiven Analysen ergaben eine signifikant niedrigere krebspezifische Mortalität (12, 13). Eine weitere retrospektive Studie aus dem Münchner Krebsregister zeigte ein besseres Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die sich einer Operation unterzogen (14). Auch in Analysen aus der SEER (Surveillance, Epide-

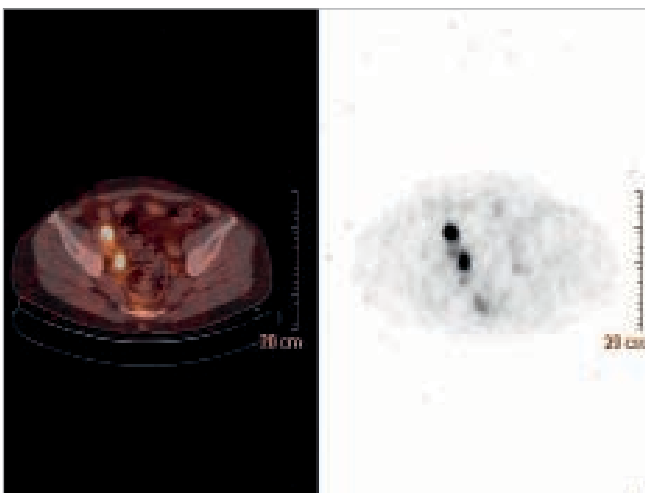


Abb. 2: Patient mit zwei Lymphknotenmetastasen im PSMA-PET-CT im kleinen Becken, axiale Darstellung

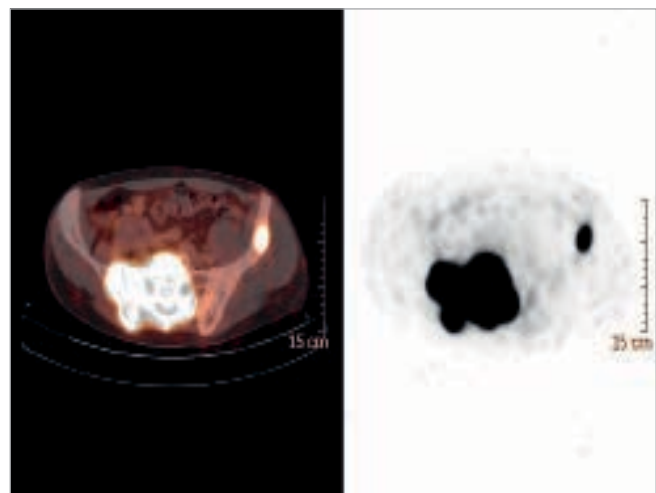


Abb. 3: Patient mit zwei ossären Metastasen im PSMA-PET-CT im kleinen Becken und bekanntem Prostatakarzinom, axiale Darstellung

mology, and End Results)-Datenbank konnte ein Überlebensvorteil von bis zu 20 % zugunsten der Lokalthherapie im metastasierten Stadium nachgewiesen werden (15) (s. Abb. 3).

Allerdings sind wichtige Aspekte der Patientenselektion aufgrund der sehr limitierten Datenlage bisher noch komplett unklar. Wegen der zum Teil zwar seltenen, aber durchaus vorkommenden fulminanten onkologischen Verläufe, bei denen es kurze Zeit nach der lokalen Therapie zu einem rapiden Tumorprogress kam, ist dieser Aspekt besonderes kritisch zu diskutieren. Daher erhebt die randomisierte Multicenter-Studie gRAMPP (Radical prostatectomy plus neoadjuvant hormones with Androgen deprivation therapy alone in the Management of men with Pauci-metastatic Prostate cancer, german) die Verläufe von Patienten mit einer limitierten Knochenmetastasierung.

Multicenter-Studie gRAMPP

Neben rund 40 Kliniken aus Deutschland sind je eine Klinik aus Schweden und Österreich an der Studie beteiligt. Im Rahmen dieser Studie soll der Nutzen einer radikalen Prostatektomie zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit einem neu diagnostizierten, begrenzten ossären Prostatakarzinom überprüft werden.

■ gRAMPP-Studienziele

Primärer Endpunkt:

- prostatakarzinomspezifisches Überleben.

Sekundäre Endpunkte:

- Entwicklung eines kastrationsresistenten Stadiums,
- klinische progressionsfreie Überlebenszeit,
- Gesamtüberleben,
- Lebensqualität.

Die Einschlusskriterien sind: PSA-Wert <200ng/ml, 1–5 ossäre Metastasen und ein lokal resektables Tumorstadium, gering/asymptomatische Erkrankung. Aufgrund des aktuell experimentellen Charakters der Durchfüh-

rung der radikalen Prostatektomie bei ossärer Metastasierung ermöglicht die gRAMPP-Studie eine Behandlung entsprechender Patienten in einem offenen Studiendesign.

Internistisches Assessment

Neben tumorspezifischen Parametern bei der Indikationsstellung spielen bei langsam wachsenden Tumoren vor allem die Lebenserwartung sowie die Komorbiditäten des Patienten eine entscheidende Rolle. Insbesondere bei ausgedehnten Befunden, die auf Operationen mit längerer OP-Dauer, einem höheren Blutverlust und erhöhten Komplikationsraten deuten, erfordert die Durchführung der radikalen Prostatektomie ein internistisches Assessment zum Ausschluss relevanter kardialer Komorbiditäten per z. B. Belastungs-EKG und Echokardiografie. Wichtig für die OP-Indikationsstellung ist beispielsweise auch eine nur gering symptomatische Erkrankung, was mit Hilfe des Karnofsky-Index eingeschätzt werden kann (Karnofsky-Index >80 %) oder eine Lebenserwartung von >10 Jahren („other cause mortality“).

Ein weiteres Hilfsmittel, welches bei Patienten über 70 Jahren von der „International Society of Geriatric Oncology“ empfohlen wird, ist ein Screening mit dem Geriatrics-8-Screening-Tool. Bei diesem Screening werden acht Parameter abgefragt und mit unterschiedlicher Punktzahl gewertet: Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Mobilität, Demenz/Depression, Body-Mass-Index, Einnahme von mehr als drei verschreibungspflichtigen Medikamenten, Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands und Alter. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 17 Punkten, wobei die Patienten mit ≥14 Punkten als gesund gelten (16).

Fazit

Die Durchführung einer chirurgischen Intervention bei lokal weit fortgeschrittenen und insbesondere bei metastasierten Tumorleiden stellt eine jeweils individuelle Entscheidung dar, die in

einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden sollte. Da es sich in der Regel um Einzelfallentscheidungen handelt, sollten die verschiedensten Faktoren und klinischer Aspekte sorgsam abgewogen und das Einbringen der Patienten in entsprechende Studien angestrebt werden. Durch eine neoadjuvante Hormontherapie kann unter Umständen eine Verbesserung der lokalen Resektabilität erreicht werden. Der Erhebung internistischer Nebenkrankungen und Beurteilung der lokalen Resektabilität insbesondere im Apexbereich kommt eine besondere Bedeutung zur Erreichung einer maximalen Lebensqualität und eines optimalen Patientennutzens zu.

Literatur

1. Budaus L. et al., Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy. *BJU Int*, 2011. 108(8): 1256–61.
2. Maurer T. et al., *Eur Urol Focus*, 2016. 2(2): 139–150.
3. Wirth M.P. et al., Konsultationsfassung: Interdisz. S3-LL zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/0220L. 2016.
4. Heidenreich A. et al. *Urol A*, 2016. 55(3): 333–44.
5. Steuber T. et al. *Akt Urol*, 2016. 47(5): 388–94.
6. Engel J. et al., *Eur Urol*, 2010. 57(5): 754–61.
7. Steuber T. et al., *BJU Int*, 2011. 107(11): 1755–61.
8. Warde P. et al., *Lancet*, 2011. 378(9809): 2104–11.
9. Widmark A. et al., *Lancet*, 2009. 373(9660): 301–8.
10. Touijer K.A. et al., *Eur Urol*, 2014. 65(1): 20–5.
11. Mottet N. et al., EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update 3/2016.
12. Culp S.H. et al., *Eur Urol*, 2014. 65(6): 1058–66.
13. Heidenreich A. et al., *J Urol*, 2015. 193(3): 832–8.
14. Gratzke C. et al., *Eur Urol*, 2014. 66(3): 602–3.
15. Fossati N. et al., *Eur Urol*, 2015. 67(1): 3–6.
16. Frohner M. et al. *Urologe A*, 2015. 54(12): 1699–700.
17. Liu W. et al., *Nat Med*, 2009. 15(5): 559–65.



Korrespondenzautor

**PD Dr. med.
Lars Budäus**

Leitender Arzt der Martini-Klinik
Prostatakrebszentrum am
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf
kontakt@martini-klinik.de