

Nachsorge

In den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, anschliessend alle 6 Monate. Obligat sind DRU und PSA. Fakultativ Urosonographie. Weitere Untersuchungen werden symptomorientiert festgelegt.

Anhang

Abkürzungen

- AZ: Allgemeinzustand.
DRU: digitale rektale Untersuchung.
FSH: follikelstimulierendes Hormon.
GnRH: Gonadotropin-Releasinghormon,
HDR: high dose rate = hohe Dosisleistung, bezieht sich auf radioaktive Nuklide bei der Brachytherapie ("Kurzdistanz"-Strahlentherapie).
HIFU: Hoch fokussierter Ultraschall.
HT: Hormontherapie.
LDR: low dose rate = geringe Dosisleistung, bezieht sich auf radioaktive Nuklide bei der Brachytherapie ("Kurzdistanz"-Strahlentherapie).
LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon.
PSA: Prostata-spezifisches Antigen.
TRUS: transrektaler Ultraschall.
TUR-P: transurethrale Resektion der Prostata.

Impressum

Projektgruppe Urologische Tumoren des Regionalen Tumorzentrums Weser-Ems e.V.

Dr. J. Busche, Diepholz, Urologe; Dr. A. Busecke, Emden, Urologe; Dr. J. Diers, Vechta, Hämatologe und internist. Onkologe; Dr. Ch.-P. Esk, Delmenhorst, Urologe; Dr. Th. Hanisch, Friesoythe, Urologe; Prof. Dr. R.-P. Henke, Oldenburg, Pathologe; I. Keineke, Vechta, Urologe; Dr. H.A. Klasen, Oldenburg, internist.Onkologe; Dr. R. Laut, Bad Zwischenahn, Urologe; Dr. J. Leifeld, Leer, Urologe; Dr. K. Leonhard, Wilhelmshaven, Urologe; Dr. G. Rodemer, Wilhelmshaven, Urologe; Dr. Ch. Stallmann, Vechta, Strahlentherapeut; Dr. K. Willborn, Oldenburg, Strahlentherapeut

Stand 05.07.05



Regionales Tumorzentrum Weser-Ems e.V.

Ärztehaus
Huntestraße 14
26135 Oldenburg
www.tuz-weser-ems.de



PROSTATAKARZINOM

**Projektgruppe
Urologische
Tumoren**

Prostata- karzinom

**Empfehlungen zur
Diagnostik, Therapie
und Nachsorge**

Einleitung

Jährlich kommt es in Deutschland zu über 40.000 Neuerkrankungen, die Inzidenz liegt bei 101/100.000 Männern. Somit ist das Prostatakarzinom die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. In über 95% handelt es sich um ein Adenokarzinom.

TNM Klassifikation (UICC 2002)

T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor
T1a	histologischer Zufallsbefund, Tumor macht nicht mehr als 5% des resezierten Gewebes aus
T1b	histologischer Zufallsbefund, Tumor macht mehr als 5% des resezierten Gewebes aus
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie gesichert (z.B. wegen eines erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a	Tumor befällt einen Lappen maximal zur Hälfte
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappen
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor extrakapsulär
T3a	ein- oder beidseitig
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumorfixierung oder -infiltration von anderen Nachbarstrukturen als Samenblasen wie: Blasenhal, Sphincter externus, Rektum, Levatormuskel, Beckenwand
N1	regionäre LK-Metastasen (pelvine LK bis Bifurkation der A. iliaca communis)
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht regionäre LK
M1b	Skelett
M1c	andere

Anmerkungen

- pT1 existiert nicht, da Definition nicht auf pathologische Klassifikation übertragbar.
- Ein Tumor, der ausschliesslich durch Nadelbiopsie in beiden Lappen festgestellt wird, wird als cT1c klassifiziert.
- Eine Invasion des Apex oder der Kapsel ist T2.
- Bei M-Stadium ist die höchste Kategorie ausschlaggebend.

Diagnostik

Für die klinisch-prognostische Einschätzung wird der PSA Wert, die Tumorausdehnung und der Differenzierungsgrad herangezogen. Bei letzterem hat der Gleason Score die grösste Bedeutung erlangt. Die glanduläre Differenzierung der einzelnen Proben wird dabei auf einer Skala von 1 bis 5 Graden beurteilt. Der mengenmäßig vorherrschende Grad ist der primäre Grad, der zweithäufigste wird als sekundärer Grad bezeichnet. Die Addition des primären und sekundären Gleason-

Grades ergibt den Gleason- Score. Angegeben wird der Score und die Summanden (z. B. "7 (3+4)"), wobei die Reihenfolge der Summanden Einfluss auf die Prognose haben kann.

Untersuchung zur Früherkennung

- Anamnese
- DRU ab 45 Jahre,
- PSA ab 50 Jahre bei Wunsch, bei familiärer Belastung ab 45 Jahre

Diagnostik bei Tumorverdacht

- Anamnese
- DRU
- PSA
- Sonographie des Harntraktes
- TRUS (AWMF 2002, auch zur DD)
- TRUS gesteuerte Sextantenbiopsie

Diagnostik zum Staging

Der Umfang des Staging ist abhängig von den möglichen Therapieoptionen; grundsätzlich

PSA ab 10 und / oder Gleason Score ab 7:

- Skelettszintigraphie
- diagnostische Lymphadenektomie, wenn kurativer Ansatz
- fakultativ: CT Abdomen, Sono Abdomen

PSA bis 10 und Gleason Score bis 6:

- fakultativ/ symptomorientiert

Therapie

Grundsätzlich muss zunächst entschieden werden, ob ein kuratives oder palliatives Konzept verfolgt werden soll. Hierbei gehen neben Tumorstadium auch die individuellen Umstände wie Lebenserwartung, Begleiterkrankungen und Patientenwunsch ein.

Übersicht über Therapieoptionen (stadienabhängig):

T1a

Abwartendes Verhalten ("watchful waiting")

Standard bei gut und mässig differenzierten Tumoren (G1-G2, Gleason Score 2-6) bei einer Lebenserwartung unter 10 Jahren. Falls eine Lebenserwartung über 10 Jahren besteht, sollte ein Restaging mit TRUS und Biopsie durchgeführt werden.

Radikale Prostatektomie

Therapieoption für jüngere Patienten mit einer langen Lebenserwartung, insbesondere bei schlecht differenzierten Tumoren (G3, Gleason Score 7-10).

Strahlentherapie

Therapieoption für jüngere Patienten mit einer langen Lebenserwartung, insbesondere bei schlecht differenzierten Tumoren (G3, Gleason Score 7-10). Erhöhte Komplikationsrate nach TUR-P, insbeson-

....

dere bei interstitieller Brachytherapie .

Hormontherapie Keine Therapieoption.

Multimodale Konzepte Keine Therapieoption.

T1b - T2

Abwartendes Verhalten ("watchful waiting")

Bei asymptomatischen Patienten mit gut und mässig differenzierten Tumoren (G1-G2, Gleason Score 2-6) bei einer Lebenserwartung unter 10 Jahren sowie bei Patienten, die therapiebedingte Nebenwirkungen nicht in Kauf nehmen.

Radikale Prostatektomie

Standardbehandlung für Patienten mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren, die therapiebedingte Nebenwirkungen akzeptieren.

Strahlentherapie

Standardbehandlung für Patienten mit einer Lebenserwartung über 10 Jahren, die therapiebedingte Nebenwirkungen akzeptieren. Bei sehr langer Lebenserwartung (z. B. über 20 Jahre) ist die radikale Prostatektomie möglicherweise überlegen.

Hormontherapie

Therapieoption bei Patienten mit einem eingeschränkten AZ, der eine kurative Therapie nicht zulässt, Ablehner der ersten Therapiekonzepte.

Multimodale Konzepte

Neoadjuvante HT vor Prostatektomie: kein nachgewiesener Vorteil. HT vor und während Strahlentherapie, wenn Gleason Score min. 7 (2 Monate oder 4 - 6 Monate), Tumolvolumen über 25 cm³ (2 Monate) oder PSA ab 10. HT nach Strahlentherapie, wenn Tumor schlecht differenziert (3 Jahre, G3, Gleason Score 7-10), oder PSA ab 20.

T3 - T4

Abwartendes Verhalten ("watchful waiting")

Therapieoption allenfalls bei asymptomatischen Patienten mit geringer Lebenserwartung und einem T3-Tumor guter oder mässiger Differenzierung (G1-G2a, Gleason Score 2-6)

Radikale Prostatektomie

Therapieoption für junge Patienten mit einem T3 Tumor und einer hohen Lebenserwartung.

Strahlentherapie

Standardbehandlung bei T3 (N0) Tumoren, wenn die Lebenserwartung über 5-10 Jahren liegt.

Hormontherapie

Standardtherapie für Patienten, bei denen kein kuratives Konzept verfolgt wird.

Multimodale Konzepte

Neoadjuvante HT vor Prostatektomie: kein nachgewiesener Vorteil. Neoadjuvante HT vor Strahlentherapie über 4-6 Monate, wenn Gleason Score 2-6, sonst über 2 Monate sowie während Strahlentherapie. HT nach Strahlentherapie über mindestens 2 Jahre (Gleason Score 8-10) oder über 3 Jahre (sonst).

N+ M0

Abwartendes Verhalten ("watchful waiting")

Bei asymptomatischen Patienten, abhängig von der Patienteneinstellung

Radikale Prostatektomie Keine Standardoption

Strahlentherapie Keine Standardoption

Hormontherapie Standardbehandlung

Multimodale Konzepte Keine Standardoption, abhängig von Patienteneinstellung

M+

Abwartendes Verhalten ("watchful waiting")

Keine Standardoption

Radikale Prostatektomie Keine Indikation

Strahlentherapie Keine (kurative) Indikation

Hormontherapie Standardbehandlung

Multimodale Konzepte Keine Option

Chemotherapie

Therapieoption bei hormonresistenten Tumoren. Bei Knochenmetastasen Bisphosphonate

Radikale Prostatovesikulektomie ("golden standard")

Prinzipielle Vorteile: Bei richtiger Indikationsstellung sicheres kuratives Verfahren mit exaktem histologischen Staging

Prinzipielle Nachteile: Hohe Impotenzrate, Gefahr der Inkontinenz

Operative Varianten:

retropubisch mit pelviner Lymphadenektomie, evtl. nerve sparing zum Potenserhalt.

Vorteil: ausgiebiges LK Staging, gute Exposition des Situs; große, flächendeckende operative Routine.

perineal

Vorteil: Auch bei ausgeprägter Adipositas nicht erschwert.

Nachteil: Kein Lymphknoten-Staging, ungeeignet bei großem Prostatavolumen.

laparoskopisch, trans- oder retroperitoneal

(nur an wenigen Zentren etabliert).

Vorteil: Schnellere Mobilisierung, exakte Präparation bei optimaler visueller Kontrolle.

Nachteil: kein oder nur eingeschränktes Lymphknoten-Staging, lange operative Lernkurve.

Ferner existieren eine Vielzahl anderer Operationsverfahren (Kryo, HIFU, Laser, u.a.), deren Wirksamkeit bislang in Studien nicht belegt ist.

Strahlentherapie

Für ein risikoadaptiertes Konzept wird häufig die Einteilung von D'Amico für lokal begrenzte Prostatakarzinome verwendet.

Risikogruppen nach D'Amico:

- Niedriges Risiko: PSA bis 10 ng/ml, Gleason Score bis 6 und klinisches Stadium bis cT2a.
- Mittleres Risiko: Kein hohes Risiko, wenigstens eines der folgenden Risikofaktoren: PSA über 10 bis max. 20 ng/ml, Gleason Score 7, klinisches Stadium cT2b.
- Hohes Risiko: PSA über 20 ng/ml, Gleason Score 8-10, klinisches Stadium cT2c.

Perkutane Bestrahlung: Bei der perkutanen kurativen Radiatio der Prostata ist eine CT gestützte 3D Bestrahlungsplanung heute obligat. Nur so lässt sich die Dosis ohne erhöhte Nebenwirkungsgefahr steigern, mit der die gleiche biochemische Rezidivfreiheit erzielt wird wie nach der radikalen Prostatektomie. Die Behandlungszeit erreicht damit etwa 8 Wochen.

Niedriges Risiko: Empfohlen wird eine Gesamtdosis von 70 - 72 Gy. Das Zielvolumen erfasst die Prostata. Eine Kombination mit einer Hormontherapie ist standardmässig nicht erforderlich.

Intermediäres/hohes Risiko: Es wird eine Gesamtdosis von mindestens 72 Gy angestrebt. Bestrahlt wird in der Regel die Prostata mit Samenblasen (evtl. nur -ansatz) sowie ggfs. nicht explorierte Lymphabflusswege. Zur Kombination mit der Hormontherapie siehe umseitige Auflistung.

Bestrahlung bei persistierenden oder ansteigenden PSA nach Prostatektomie: Persistierende oder ansteigende PSA Werte nach radikaler Prostatektomie können auf ein Lokalrezidiv hinweisen. Mit einer Radiatio der Prostata besteht eine Remissionschance - in 30-70% erreicht der PSA den Nullbereich. Günstig ist wahrscheinlich, wenn das biochemische Rezidiv später als nach einem Jahr auftritt und der PSA Wert bei RT Beginn unter 1-2 ng/ml liegt.

LDR-Brachytherapie: Bei einer selektionierten Patientengruppe (u. a. bis cT2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason Score < 7, Prostatavolumen bis 50 ml und Harnfluss > 15 ml/s, möglichst kein Z. n. TUR-P) steht mit der Brachytherapie eine weitere kurative Bestrahlungsform zur Verfügung. Dabei werden in die Prostata Nuklide niedriger Dosisleistung ("seeds") unter sonographischer Kontrolle plaziert, die im Organ verbleiben. Die Erfolgsaussichten sind gemessen an der biochemischen Rezidivfreiheit wahrscheinlich vergleichbar mit der perkutanen Strahlentherapie.

HDR-Brachytherapie: Zur lokalen Dosisaufsättigung werden zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung radioaktive Strahler temporär in die Prostata in After-loading-Technik eingebracht (bis cT3a, Harnfluss > 15 ml/s, möglichst kein Z. n. TUR-P). Eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen perkutanen Bestrahlung ist bislang nicht belegt.

Hormontherapie

Das Ziel des Testosterontzugs auf das Kastrationsniveau lässt sich operativ und medikamentös erreichen.

operativ

subkapsuläre Orchiektomie, Ablatio testis

medikamentös

LHRH Analoga, GnRH Analoga (Goserelin, Leuprorelin, Buserelin)

Indikation: Mittel der Wahl bei Indikation zur Hormontherapie
Wirkweise: Diese Substanzen führen initial zur erhöhten Gonadotropinausschüttung (flare up), anschließend kommt es zur Down-Regulierung der Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen, hochspezifisch für LH und FSH. Nach ca. 14 Tagen absolute Blockierung der Testosteronsynthese in den Leydigzellen im Hoden, mit Serumhormonwerten im Kastrationsbereich. Die Wirkung ist reversibel.

Verabreichung: Beginn mit einem Antiandrogen über mind. 5-7 Tage, dann LHRH Analoga als 1-, 2- und 3- Monatsdepot.

Nebenwirkungen des Testosterontzugs sind Potenzverlust, Hitzewallungen, Libidoverlust und Antriebslosigkeit. Zusätzlich Gynäkomastie, Muskelschwund und Osteoporose.

Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid, Cyproteron)

Indikation: Zu Beginn einer Therapie mit LHRH- oder GnRH-Analoga zur Behandlung des flare ups sowie bei der maximalen Androgenblockade (s. u.) verwendet. Als Monotherapie z. Zt. nicht Mittel der Wahl.

Wirkweise: Rezeptorblocker in der Prostata.

Verabreichung: Tablette, Cyproteron auch als 1-Wochendepot.

Nebenwirkungen: In unterschiedlicher Ausprägung sind Gynäkomastie, Hitzewallungen, Nausea und Lebertoxizität.

Estrogene

Indikation: Wegen ausgeprägter kardialer, thromboembolischer und weiterer Nebenwirkungen nicht 1. Wahl.

Maximale Androgenblockade

Indikation: Nur in besonderen Behandlungsregimen

Wirkweise: Kombination aus Antiandrogen und LHRH Analoga bzw. Orchiektomie.

Chemotherapie

In 2 randomisierten Studien wurde jüngst ein Überlebensvorteil von 1 - 2 Monaten für Docetaxel im Vergleich zu Mitoxantron nachgewiesen. Falls man sich zu einer Chemotherapie entschliesst, ist Docetaxel + Prednison alle 3 Wochen als evidenzbasierter Standard bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen anzusehen. Eine nachgewiesene Wirksamkeit besitzt auch Mitoxantron und Estramustin. Bei Knochenmetastasen wird eine frühzeitige Gabe von Bisphosphonaten empfohlen.