Urologisches Symposium zum Prostatakarzinom

H.J.

Peters

St.-Elisabeth-Krankenhaus Hohenlimb, Köln

Am 13. April 1992 fand in Köln ein urologisches Symposium über die Therapie des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung von Prognosefaktoren statt. Von den drei Referenten wurde die Bedeutung der prognostischen Kriterien für die individuelle Therapieentscheidung beim lokal begrenzten wie auch beim metastasierenden Prostatakarzinom in den Vordergrund gestellt. M. Soloway (Miami) referierte zunächst über die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Ein großes Problem stellt die Ungenauigkeit der präoperativen Diagnostik dar. Mit den derzeitigen diagnostischen Verfahren (digital-rektale Untersuchung, transrektale Sonographie, CT, NMR, PSA-Bestimmung) gelingt keine exakte Diskrimination der Stadien T2 und T3. Oft stellt sich intraoperativ heraus, daß das Stadium unterschätzt wurde. Soloway wies auf die erhebliche Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate hin, wenn eine Kapselpenetration im Gegensatz zur alleinigen Kapselinvasion vorliegt. Ein T3-Stadium nahm Soloway immer bei einem PSA-Wert höher als 50 ng/ml an, so daß dieser Parameter bei der Therapie berücksichtigt werden sollte. Dank besserer chirurgischer Technik und größerer Erfahrung sind Morbidität und Mortalität der radikalen Prostatovesikulektomie in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Die chirurgische Entfernung der Prostata und der regionären Lymphknoten ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand die beste Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit der höchsten 10-Jahres-Überlebensrate.

Dennoch muß die Entscheidung zur Radikaloperation im Einzelfall immer wieder neu diskutiert werden. Die Altergrenze ist in den letzten Jahren immer höher gesetzt worden. Allerdings sollte die voraussichtliche Lebenserwartung noch 10 Jahre betragen. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, käme als Behandlungsalternative die perkutane Hochvolttherapie oder eine abwartende Haltung in Betracht. Insbesondere bei Patienten in höherem Lebensalter mit einem gut differenzierten Prostatakarzinom und einem niedrigen PSA-Wert kann eine «Wait and see»-Einstellung durchaus gerechtfertigt sein. In der Diskussion zeigte sich zur Überraschung von Soloway, daß die deutschen Urologen einer abwartenden Haltung eher skeptisch gegenüberstehen und bei inoperablen Fällen zumindest eine Androgendeprivation bevorzugen. Das von Soloway eingesetzte computerunterstützte Dialogsystem belebte die Diskussion mit dem Auditorium. Von Soloway wurden Kasuistiken vorgestellt und die Therapieoptionen abgestimmt. So wurde lange über die richtige Therapie des inzidentellen Karzinoms diskutiert. Wenn bei einer transurethralen Resektion einer vermeintlich benignen Prostatahyperplasie in wenigen Resektionsspänen ein Karzinom gefunden wird, so bevorzugt Soloway die Nachresektion mit gezielten Biopsien aus den peripheren Prostataanteilen, um damit die Indikation zur radikalen Prostatovesikulektomie zu begründen oder zu widerlegen. Berücksichtigt werden muß allerdings das Lebensalter des Karzinomträgers, das Grading und die Ploidie der Tumorzellen. Auch hier zeigte sich in der Diskussion, daß die deutschen Urologen in Anbetracht einer Mortalitätsrate von 1% und einer Morbiditätsrate von 5-10% eher zur

Radikaloperation neigen. Soloway berichtete, daß die Falldiskussionen mit Urologen anderer Länder, insbesondere in Spanien und Großbritannien, eine eher zurückhaltendere Einstellung ergeben hätten.

Ein großes Problem stellt die Zahl der positiven chirurgischen Resektionsränder dar. Soloway stellte eine kleine technische Variation im Gegensatz zu der Operationsmethode von Walsh dar, um die Quote der positiven Resektionsränder zu senken. In zwei amerikanischen und einer deutschen Studie wird derzeit geprüft, ob es gelingt, durch eine präoperative Androgendeprivation ein Down-Staging zu erreichen und die Quote von positiven Resektionsrändern zu senken. Eine Auswertung der Studien liegt noch nicht vor.

Leider wird das Prostatakarzinom heute immer noch häufig zu spät diagnostiziert. Die meisten erkannten Prostatakarzinome sind bereits lymphogen oder ossär metastasiert. Eine kurative Behandlung in diesen Fällen läßt sich auch beim primären Ein-satz einer Chemotherapie nicht erzielen, wie A. Janknegt (Maastricht) ausführte. Nach der Theorie von Isaacs besteht ein Prostatakarzinom aus hormonsensiblen und hormonunabhängigen Klonen. Unter einem Androgenentzug bilden sich

Prof. Dr. med. H.J. Peters © 1992 S. Karger GmbH,
St.-Elisabeth-Krankenhaus Hohenlind Freiburg
Werthmannstr. 1 D-W-5000 Köln 41 (BRD)

Tab. 1. Prognosegruppen beim metastasierten Prostatakarzinom

Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Karnofsky-Index 100 %	Karnofsky-Index 10-50 % (mit/ohne Anämie)
Karnofsky-Index 60-90% (ohne Anämie)	Karnofsky-Index 60-90% (mit Anämie)

Alkalische Phosphatase normal oder Alkalische Phosphatase
leicht erhöht stark erhöht

Nach Mulders et al.

die hormonsensiblen Zellen zurück, so daß die anderen Klone selektioniert werden und sich dadurch das Therapieversagen erklärt. Rein theoretisch sollten daher Zytostatika in der Primärtherapie des Prostatakarzinoms besser als die klassische Hormontherapie sein. In klinischen Phase-3-Studien hat sich jedoch kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt. Estramustinphosphat nimmt nach der Einschätzung von Janknegt eine Sonderstellung ein, da es eine Chemo- und Hormontherapie in einer Substanz vereinigt. Es ist weniger toxisch als die übrigen Zytostatika und wird daher wesentlich besser vertragen. Insbesondere hat Estramustinphosphat keine Knochenmarktoxizität und kann daher nach Bestrahlung oder bei ausgedehnten Knochenmetastasen über einen langen Zeitraum gegeben werden. Janknegt stellte die zusammenfassenden Ergebnisse von 19 Phase-3-Studien vor, die bei 650 Patienten ein gutes subjektives Ansprechen auf Estramustinphosphat in 60% der Fälle ergaben. Man muß allerdings zugeben, daß die Response-Kriterien beim Prostatakarzinom sehr unscharf sind und von verschiedenen Institutionen wie EORTC bzw. NPCP unterschiedlich definiert werden. Im Vordergrund stand der rasch schmerzlindernde Effekt. In zukünftigen Studien muß man die Palliation und die Verbesserung der Lebensqualität stärker berücksichtigen, was H. J. Peters (Köln) in seinem Referat betonte. Nach seinen Ausführungen hat Estrazyt Vorteile bei Patienten mit schlechten prognostischen Kriterien, wie: eine hohe Anzahl von Fernmetastasen, schlechter Allgemeinzustand, starke Schmerzsymptomatik, niedriger Testosteronspiegel, Anämie, BSG-Beschleunigung, Aneuploidie und hohe PSA-Werte. Bei Multi-varianzanalysen stellte sich der Performance-Status als das wichtigste Kriterium für die

Prognose heraus. In zwei deutschen Studien (Weißbach, Rössler) wurde ein Vorteil von Estramustinphosphat gegenüber der Hormontherapie bei den Hochrisikopatienten gefunden. Die Zeit bis zur Progression war unter Estrazyt verlängert, wobei der Unterschied wegen der geringen Fallzahlen grenzwertig signifikant war. Bei zukünftigen Studien sollten daher von vornherein Prognosegruppen gebildet und vor allem die Lebensqualität ausgewertet werden. Die Unterauswertung einer großen amerikanischen Studie (Crawford) ergab zum Beispiel, daß beim Vergleich der kompletten Androgendeprivation mit der alleinigen Orchiektomie nur diejenigen Patienten von einer kompletten Androgendeprivation profitierten, die eine geringe Metastasenbelastung hatten. Hier verlängerte sich die mediane Überlebenszeit unter der kompletten Androgenblockade von 19,1 auf 51,9 Monate. Eine Stratifizierung nach prognostischen Kriterien ist daher unbedingt erforderlich, sonst kann durch eine ungleichmäßige Verteilung der Risikopatienten auf zwei Prüfarme ein signifikanter Unterschied verwischt werden. Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse der zahlreichen Vergleichstudien zwischen einfacher Androgendeprivation und kompletter Androgenblockade ebenso erklären wie die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Estrazyt-Studien, die Peters vorstellte. Bei Hochrisikopatienten (schlechter Performance-Status, starke Schmerzen, Obstruktionen der oberen Harnwege) setzt Peters Estramustinphosphat in der Primärtherapie des Prostatakarzinoms ein. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen des Präparats wird eine eindeutige Verbesserung der Lebensqualität erreicht und das progressionsfreie Intervall gegenüber der klassischen Hormontherapie verlängert. Bei Patienten mit einer guten Prognose (Tab. 1) ist die Androgendeprivation ausreichend, bzw. bei minimaler Metastasierung besteht ein Vorteil durch eine komplette Androgenblockade.