

Das Prostatakarzinom – Screening, Diagnostik und Therapie

Daniel Eberli und Benedikt Kranzbühler

Klinik für Urologie, Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

In der Schweiz ist das Prostatakarzinom die bei Männern häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom. Pro Jahr erhalten ungefähr 6000 Männer die Diagnose Prostatakarzinom, zirka 1500 Männer versterben an der Erkrankung. Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) Screening kann, in einem gut selektionierten Kollektiv, das Risiko an einem Prostatakarzinom zu versterben, um 25% bis 31% senken. Die Biopsietechnik sowie die Genauigkeit der Tumordetektion haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Vor jeder geplanten Biopsie sollte heutzutage eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata durchgeführt werden. Anschliessend empfiehlt sich die Entnahme von gezielten und ungezielten Biopsien. Diese Kombination erlaubt eine diagnostische Sicherheit von bis zu 95%. Abhängig vom Risikoprofil können dem Patienten anschliessend verschiedene Behandlungsoptionen angeboten werden. Gut selektionierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil profitieren von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance). Patienten mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil profitieren von externer Radiotherapie, Brachytherapie oder einer chirurgischen radikalen Prostatektomie. Die fokale Therapie, eine sehr schonende, auf den Tumorherd gerichtete Therapie der Prostata, wird zurzeit in Studien getestet. Auch die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Vielversprechende Wirkstoffe, welche die Androgenrezeptorachse blockieren, wurden zugelassen oder befinden sich in klinischen Studien. Kombinationstherapien versprechen eine weitere Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens.

Résumé

En Suisse, le cancer de la prostate est, chez les hommes, la maladie tumorale la plus fréquente et la deuxième cause de mortalité des maladies cancéreuses après le cancer du

poumon. Chaque année, quelque 6000 cas de cancer de la prostate sont détectés chez les hommes, et près de 1500 décèdent de cette maladie. Le dépistage par le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) peut, dans un collectif bien sélectionné, réduire de 25 à 31 pour cent le risque de mourir d'un cancer de la prostate. La technique de la biopsie ainsi que la précision de la détection tumorale se sont nettement améliorées ces dernières années. Avant chaque biopsie, il faudrait normalement procéder aujourd'hui à une imagerie multicritères de la prostate par résonance magnétique. En fonction du résultat, on procède à une biopsie ciblée et à l'aveugle. Cette combinaison permet un diagnostic sûr jusqu'à 95 pour cent. Selon le profil de risque du patient, il peut alors se voir proposer différents traitements possibles. Pour les patients bien sélectionnés présentant un risque faible, une surveillance active suffit. Les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé se voient proposer une radiothérapie externe, une curiethérapie (ou brachythérapie) voire une prostatectomie radicale (acte chirurgical). La thérapie focale est à l'étude à l'heure actuelle ; il s'agit d'une méthode de traitement ciblée sur le foyer cancéreux et peu invasive du cancer de la prostate. Le traitement du cancer avancé de la prostate s'est lui aussi nettement amélioré ces dernières années. Des agents prometteurs qui inhibent l'axe du récepteur aux androgènes ont été autorisés ou font l'objet d'études cliniques. Les thérapies combinées promettent une nouvelle amélioration du taux de survie en cas de cancer.

Das Prostatakarzinom

In der Schweiz ist das Prostatakarzinom die bei Männern häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom [1]. Pro Jahr erhalten ungefähr 6000 Schweizer Männer die Diagnose Prostatakarzinom. Die Anzahl neu diagnostizierter Prostatakarzinome bleibt bei Männern im Alter zwischen 65 und 85 Jahren relativ konstant, wohingegen die Mortalität mit zunehmendem Alter ansteigt. Insgesamt ist die Mortalität des Prostatakarzinoms seit Einführung des Prostata-spezifischen Antigen

(PSA) Screenings vor mehr als 25 Jahren jedoch kontinuierlich gesunken.

Die aktuellen Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms bestehen darin, biologisch aggressive Tumore sicher von biologisch nicht aktiven Tumoren zu unterscheiden. Autopsiestudien zeigen, dass 60% aller 70-jährigen Männer an einem Prostatakarzinom leiden. Eine präzise Diagnostik dieser Erkrankung ist daher von grosser Bedeutung, um den Patienten der entsprechenden Risikogruppe zuweisen zu können. Dies kann zusätzlich die Kosten und den psychologischen Stress für Patienten, welche an einem biologisch nicht aktiven Tumor leiden, reduzieren. Gleichzeitig sollen Patienten mit einem biologisch aggressiven Tumor der bestmöglichen Therapie, mit dem niedrigsten Nebenwirkungsprofil, zugewiesen werden.

Screening

Verschiedene grosse, randomisierte Studien haben versucht die Frage zu beantworten, ob ein grossflächiges PSA-Screening die prostatakarzinom-spezifische Mortalität reduzieren kann. Die qualitativ beste Studie, die europäische ERSPC Studie (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) hat insgesamt 182'160 Männer eingeschlossen und konnte zeigen, dass ein regelmässiges Screening nach 9 Jahren zu einer 20% Reduktion der prostatakarzinom-spezifischen Mortalität führt. Die Nachkontrolle der Männer nach 11 und 13 Jahren konnte die initialen Ergebnisse bestätigen [2, 3]. Zeitgleich zur europäischen Studie wurde die amerikanische PLCO Studie (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) durchgeführt, in welcher 76'693 Männer eingeschlossen und nachkontrolliert wurden [4]. Im Gegensatz zur ERSPC Studie konnte die initiale Auswertung der PLCO Studie keine Mortalitätsreduktion durch regelmässiges PSA-Screening aufzeigen, was zu einer langen Diskussion unter Fachleuten und in den Medien geführt hat. Eine erneute Auswertung der Daten konnte zeigen, dass in dieser Studie viele Patienten in der Kontrollgruppe ebenfalls ein PSA Screening erhalten haben [5]. Diese Kontamination der Daten kann

die gegenteiligen Ergebnisse zur ERSPC Studie teilweise erklären. Die Interpretation und der Vergleich grosser Screening Studien ist aufgrund multipler Einflussfaktoren jedoch generell schwierig.

Schlussfolgernd kann die PSA-Bestimmung des aufgeklärten Mannes im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, bei familiärer Belastung (erstgradige männliche Verwandte) ab 45 Jahren, das Risiko am Prostatakarzinom zu versterben um 25% bis 31% senken. Das Prostatakarzinom wächst in der Regel sehr langsam. Daher sollte die Lebenserwartung zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 10 Jahre betragen, damit ein Mann von einer Früherkennung profitieren kann. Ein Massenscreening ohne differenzierte Aufklärung des einzelnen Mannes ist aufgrund der heutigen Datenlage nicht angezeigt.

Diagnostik

Die ultraschallgesteuerte, transrektale 12-Stanzen Biopsie der Prostata ist die am weitesten verbreitete Methode zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Allerdings ist die Sensitivität dieser Technik eingeschränkt [6]. Die Rate an falsch negativen Biopsieresultaten kann bis zu 23% betragen. Anatomisch bedingt, ist die Entnahme von Stanzen aus der anterioren Zone der Prostata schwierig. Dies führt in bis zu 50% der Patienten zu einer zu tiefen Risikoklassifizierung (Gleason Grading) [7]. Die transrektale Entnahme der Biopsiestanzen birgt ausserdem ein erhöhtes Infektionsrisiko von bis zu 5%.

Die Kombination aus Biopsie und Bildgebung mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) hat die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms weiter verbessert. Allerdings verpasst auch die gezielte Biopsie, von in der mpMRT auffälligen Befunden, zirka 15% - 19.9% aller Tumore mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil [8, 9].

Aus diesem Grund wurde die transperineale Template Biopsie der Prostata eingeführt [10]. Bei dieser Technik wird eine vorgängig durchgeführte mpMRT der Prostata mit dem aktuellen Ultraschallbild fusioniert. Dies ermöglicht die Korrelation von

in der mpMRT auffälligen Befunden mit der aktuellen anatomischen Situation. Anschliessend werden mittels Rastergitter systematisch 20 Biopsien entnommen. Zusätzlich werden 3 Biopsien aus jedem, in der mpMRT auffälligen, Befund entnommen. Diese Biopsietechnik erlaubt es, ein signifikantes Prostatakarzinom mit über 90 prozentiger Genauigkeit zu detektieren [11]. Am UniversitätsSpital Zürich erhalten alle Patienten eine moderne, transperineale Template Biopsie nach initialer mpMRT. Dies ermöglicht die noch exaktere Diagnose eines signifikanten Prostatakarzinoms mit einer über 95 prozentigen Genauigkeit.

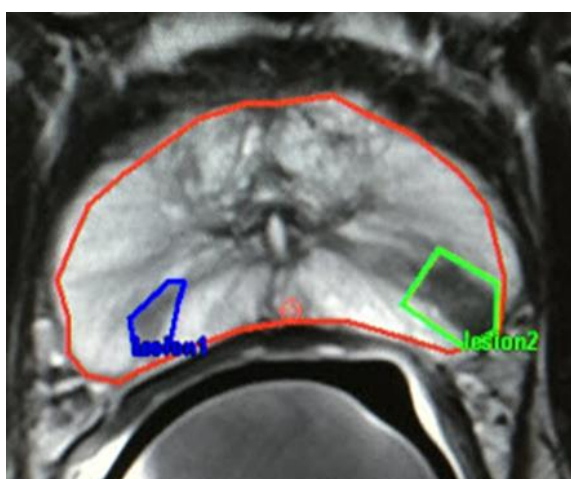


Abb. 1: Überlagerung der im MRI verdächtigen Areale mit Fusion

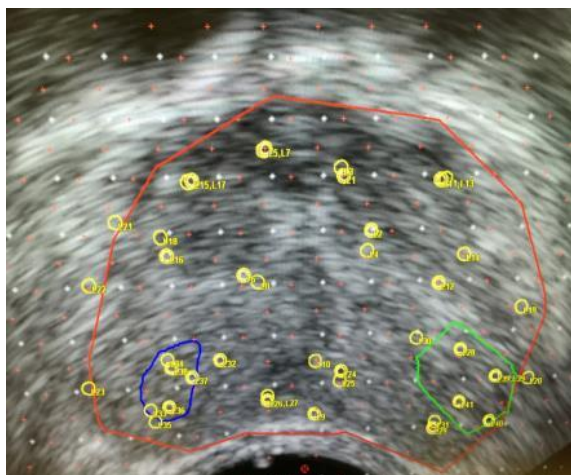


Abb. 2: Planung der 3D Biopsie auf dem echtzeit Ultraschallbild.

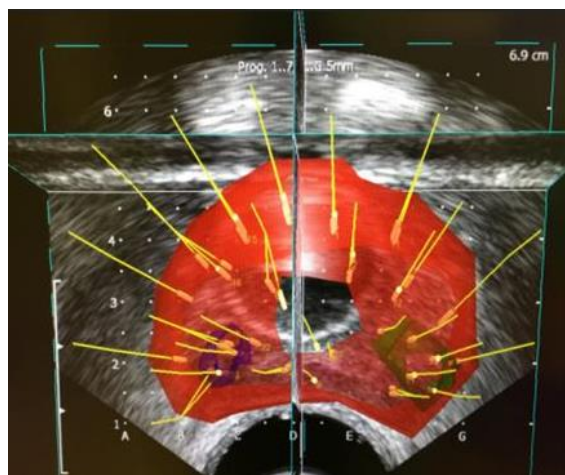


Abb. 3: Verifikation der korrekten Platzierung der Zylinder nach der Biopsie. Hier mit ausgezeichneter Abdeckung des Prostatavolumens.



Abb.4: Perineum mit kleinsten Einstichen nach der gezielten Biopsie.

Ein Vergleich der internen Biopsieergebnisse mit den Prostatektomiepräparaten zeigt, dass es nach perinealer Template Biopsie der Prostata postoperativ viel seltener zu einer Anpassung der Risikoklassifizierung (Upgrading) kommt, als nach konventioneller 12-Stanzenbiopsie. Die Analyse der Komplikationen zeigt, dass das Risiko eines post-interventionellen Harnverhaltes bei einem Prostatavolumen über 50 ml leicht erhöht ist. Gleichzeitig wird das Infektionsrisiko durch die transperineale Biopsieentnahme jedoch deutlich gesenkt.

Zusammenfassend sollte vor jeder geplanten Biopsie eine mpMRT der Prostata durchgeführt werden. Anschliessend empfiehlt sich die Entnahme von gezielten und ungezielten Biopsien. Die transperineale Template Biopsie der Prostata erlaubt eine bessere Risikostratifizierung und verhindert mehrfache Biopsien. Gleichzeitig reduziert die transperineale Biopsietechnik die Infektionsrate. Die Tumorlast kann bei dieser Technik jedoch überschätzt werden.

Primäre Therapie

Abhängig von der Risikoeinteilung des einzelnen Patienten stehen diesem verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Gut selektierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil können von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) profitieren. In 34% dieser Patienten wird im Verlauf der Überwachung eine Behandlung notwendig. Patienten mit einem intermediären oder hohen Risikoprofil profitieren von externer Radiotherapie, Brachytherapie (minimal-invasive Implantation von radioaktiven Seeds) oder chirurgischer radikaler Prostatektomie. Studien zeigen, dass die Patientenzufriedenheit und auch das funktionelle Resultat nach Prostatektomie und externer Radiotherapie im Langzeitverlauf vergleichbar sind [12, 13].

Bei der radikalen Prostatektomie werden die gesamte Prostata, einschliesslich der Samenblasen und angrenzenden Samenleiter, entfernt. Diese Operation ermöglicht eine sehr gute Tumorkontrolle, bei einer tiefen Rate an R1 Resektionen (positive Absetzungsränder). In 5% bis 12% der Patienten kommt es postoperativ zu einer Inkontinenz und die Hälfte der Patienten berichtet postoperativ über Erektionsstörungen. Die Einführung des Operationsroboters (*da Vinci Surgical System*®) hat den postoperativen Wundschmerz und damit verbundenen Analgetikabedarf der Patienten deutlich gesenkt. Ferner zeigt sich nach Operation mit dem Roboter weniger Blutverlust und eine kürzere Rekonvaleszenzzeit, was eine frühzeitige Wiedereingliederung des Patienten in den Arbeitsalltag ermöglicht. Die onkologische Überlegenheit der Roboterchirurgie gegenüber der laparoskopischen oder offenen Prostatektomie

konnte bis jetzt nicht gezeigt werden, weshalb alle Techniken weiterhin ihre Berechtigung in der Behandlung des Prostatakarzinoms haben.

Die fokale Behandlung der Prostata ist ein neuer Therapieansatz, welcher auch bei anderen Tumoren (Niere, Penis) zur Anwendung kommt und zurzeit in klinischen Studien untersucht wird. Bei der fokalen Therapie wird die sogenannte Index-Läsion behandelt. Die Index-Läsion ist der vermeintlich aggressivste Tumorherd, mit dem grössten Metastasierungspotential. Dieses Konzept verfolgt die Theorie, dass fast alle Prostatatumore einem einzigen Zellklon entstammen [14]. Zur Durchführung der fokalen Therapie bedarf es einer engen Zusammenarbeit von Urologen mit spezialisierten Prostataradiologen und -pathologen an einem spezialisierten Zentrum. Zur möglichst exakten Bestimmung des fokalen Behandlungsfelds wird die mpMRT in Kombination mit der perinealen Template Biopsie der Prostata benötigt. Im Moment werden verschiedene Energien und Strategien zur fokalen Ablation getestet. Vielversprechende Resultate zeigt die HIFU (high focused ultrasound), die Therapie mit fokussierten, hochenergetischen Ultraschallwellen. Bei dieser Technik wird das Tumorgewebe erhitzt und eine Koagulationsnekrose erzeugt. Im Verlauf wandelt sich die induzierte Nekrose in eine stabile Fibrose um. Erste Ergebnisse nach 12 Monaten zeigen, dass die HIFU bei guter Tumorkontrolle einen Potenserhalt in 90-95% der Patienten ermöglicht und nur in 5% der Patienten zu einer Inkontinenz führt [15]. Resultate mit einer längeren Nachkontrolldauer (3 Jahre) suggerieren auch mittelfristig eine gute Tumorkontrolle. Langzeitergebnisse nach HIFU oder anderen fokalen Therapieansätzen sind jedoch noch ausstehend. Sollte sich die fokale Therapie etablieren, könnte diese vor allem bei Patienten mit einem intermediären Risikoprofil zur Anwendung kommen.

Biochemisches Rezidiv

Abhängig von der individuellen Risikogruppe werden 20% bis 40% aller Patienten nach initial kurativer Behandlung ein biochemisches Rezidiv mit einem erneuten Ansteigen des PSA

Wertes erleiden. Zwischen dem ersten PSA Anstieg und dem Auftreten von klinisch relevanten Metastasen können jedoch 6 bis 8 Jahre vergehen. Der beste Zeitpunkt für Folgetherapien ist bis jetzt noch nicht genau definiert.

Neue Bildgebungsmodalitäten, welche niedermolekulare Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)-Inhibitoren benutzen, haben die Sensitivität der Rezidiv-Diagnostik deutlich verbessert. PSMA-Inhibitoren sind synthetisch hergestellte Verbindungen, welche zur Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) oder PET/MRT genutzt werden. ^{68}Ga -PSMA-11 zeigt nach Bindung mit darauffolgender Internalisation in die Tumorzelle eine hohe Expression auch in kleinen Metastasen [16]. Im Rahmen eines biochemischen Rezidivs ist die möglichst frühzeitige und präzise Lokalisation von Metastasen entscheidend, da eine Salvage-Radiotherapie bei PSA-Werten unter 0.2 ng/ml am effektivsten wirkt [17]. Es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass mit zunehmend sensitiveren Bildgebungen auch neue Herausforderungen an die behandelnden Ärzte entstehen. So kann der gleiche Patient, welcher früher mittels konventioneller Bildgebung metastasenfrei war, neu eine ^{68}Ga -PSMA-PET positive Metastase zeigen. Alle aktuellen Guidelines basieren jedoch auf Studien mit konventioneller Diagnostik. Dies stellt nun vor allem für die Entscheidungsträger an den interdisziplinären Tumorboards eine neue Herausforderung dar. Laufende und geplante Studien müssen hier schnellst möglich Klarheit schaffen.

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren ebenfalls stark weiterentwickelt. Die Androgendeprivationstherapie (chemische Kastration) mittels GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) Agonisten oder Antagonisten ist die initiale Therapie für Patienten, welche an einem metastasierten Prostatakarzinom leiden. Allerdings wird die Erkrankung mit der Zeit in praktisch allen Patienten zu

einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) fortschreiten. Bis vor wenigen Jahren war die Chemotherapie mit Docetaxel, einem Mikrotubulininhibitor, die einzige verfügbare Behandlungsoption in diesem Krankheitsstadium. Die Zulassung von Abirateron und Enzalutamid, zwei vielversprechenden alternativen Wirkstoffen, welche die Androgenrezeptorachse blockieren, hat die medikamentöse Tumorthherapie revolutioniert [18, 19]. Ergebnisse aus der CHARTED-Studie zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und Androgendeprivationstherapie auch einen Überlebensvorteil bei Patienten mit einem stark metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinom bewirkt, während Patienten mit einer kleinen Tumormasse nicht von der frühen Kombinationstherapie profitieren [20].

Verschiedene Kombinationstherapien und neuere Substanzen werden zurzeit in klinischen Studien getestet und versprechen eine weitere Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens.

Take Home Message

- Die PSA-Bestimmung des aufgeklärten Mannes im Alter zwischen 50 und 70 Jahren kann das Risiko senken, am Prostatakarzinom zu versterben.
- Gut selektionierte Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil können von einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) profitieren.
- Sowohl die radikale Prostatektomie, als auch die externe Radiotherapie der Prostata ermöglichen eine gute Tumorkontrolle.
- Die Kombination aus Chemotherapie und Androgendeprivationstherapie bewirkt bei Patienten mit einem stark metastasierten, hormon-sensitiven Prostatakarzinom einen Überlebensvorteil.

Bibliographie

1. Arndt V, Feller A, Hauri D, et al. Schweizerischer Krebsbericht 2015 - Stand und Entwicklungen. 2016.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;366(11):981-90.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
5. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. More on Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1500-1.
6. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):232-7.
7. Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN, et al. Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer.* 2014;110(10):2405-11.
8. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390-7.
9. Mortezaei A, Marzendorfer O, Donati OF, et al. Diagnostic accuracy of mpMRI and fusion-guided targeted biopsy evaluated by transperineal template saturation prostate biopsy for the detection and characterization of prostate cancer. *J Urol.* 2018.
10. Kepner GR, Kepner JV. Transperineal prostate biopsy: analysis of a uniform core sampling pattern that yields data on tumor volume limits in negative biopsies. *Theor Biol Med Model.* 2010;7:23.
11. Hu YP, Ahmed HU, Carter T, et al. A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. *Bju International.* 2012;110(6):812-20.
12. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(5):436-45.
13. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1250-61.
14. Liu W, Laitinen S, Khan S, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 2009;15(5):559-65.
15. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):622-32.
16. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486-95.

17. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;65(6):1034-43.
18. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
19. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-7.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Daniel Eberli

Klinik für Urologie

Universitätsspital Zürich

Universität Zürich

Frauenklinikstrasse 10

8091 Zürich

Mail: daniel.eberli@usz.ch