

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus



Prostatakarzinom beim älteren Mann

Richtlinien für die Behandlung

Konsensus-Statement

Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht, Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer,
OA Dr. Franz Stoiber, Univ.-Prof. Dr. Christian Vutuc

Vorsitz: Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer,
Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher

Vorwort



Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer
Ehrenpräsident der ÖGGG



Univ.-Doz. Dr. Stephan
Madersbacher
Abteilung für Urologie und
Andrologie, Donauespital im
SMZ Ost, Wien

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Die Bevölkerungsentwicklung unseres Landes – wie auch aller westlichen Industriestaaten – verläuft ident mit einer dramatischen Zunahme des Alterssegments der Hochbetagten. Mit Blick auf tumorepidemiologische Basisdaten werden wir deshalb bereits in naher Zukunft eine erhebliche Zunahme der Inzidenz bösartiger Erkrankungen haben, die etwa ab 2020 die Erkrankungsstatistiken, aber auch die Sterbetafeln anführen werden.

Das Prostatakarzinom, der häufigste maligne Tumor des Mannes, bekommt aufgrund der bereits im Fluss befindlichen demografischen Entwicklung eine besondere Wertigkeit und wirft viele Fragen bezüglich der optimalen Therapiestrategien auf. Die diagnostische Treffsicherheit der modernen Medizin und die breite Palette der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden macht die Entscheidungsfindung zur jeweiligen individuellen idealen Therapiemöglichkeit nicht einfacher, sondern setzt spezielle fachliche und ethische Grundbedingungen voraus.

Im Unterschied zur Situation in jüngeren Lebensjahren spielen im Alter funktionelle Parameter und psychosoziale Faktoren eine wesentliche therapieentscheidende Rolle. Zu beachten sind neben der Fähigkeit zur Selbstversorgung bzw. dem Ausmaß der notwendigen Unterstützung das gesamte soziale Umfeld und die Begleitumstände, in denen sich die Krankheit und die vorgeschlagene Behandlung vollziehen.

Aufgrund der umfangreichen geriatrisch-onkologischen Erhebungen ist bekannt, dass valide Assessmentverfahren bei alten Tumorpatienten zu einer Risikostratifizierung und damit zur Auswahl der geeigneten Therapieoption entscheidend beitragen. Es ist auch ein weitverbreitetes Vorurteil, dass ältere Krebspatienten nicht entsprechend behandelt werden wollen. Demgegenüber ist wichtig, dass der Behandlungswunsch stark von der familiären (sozialen) Einbettung, von der individuellen Aufklärung und einer realistisch dargestellten Prognose abhängig ist.

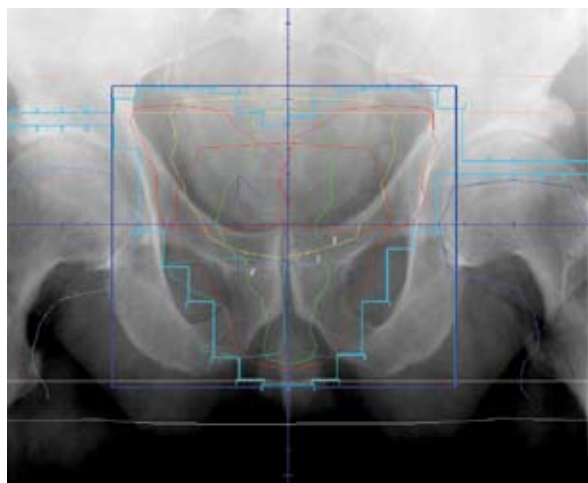
Eine Expertengruppe bestehend aus verschiedenen Fachbereichen hat sich dem Thema „Prostatakarzinom beim älteren Mann“ angenommen und eine Leitlinie für die Therapieentscheidung erstellt, die auf die Besonderheiten und den jeweiligen Funktionszustand Rücksicht nimmt. Dieses Konsensus-Statement befasst sich mit allen aktuellen etablierten Therapiemöglichkeiten und soll Ihnen Grundlage bei der Beratung von älteren Männern mit Prostatakarzinom sein.

An dieser Stelle möchten wir uns noch einmal für die ausgezeichnete Zusammenarbeit mit der Medizin Akademie bedanken, die entscheidend zum Gelingen des Projekts beigetragen hat.

Prostatakarzinom

1. Einleitung	
2. Epidemiologie und Demografie	4
3. Definition: Was ist ein älterer Mann?	5
4. Parameter und Testverfahren zur Therapieentscheidung	5
5. Österreichisches geriatrisches Basis-Assessment	6
6. Opportunistisches Screening und PKa-Diagnose	6
7. Behandlungsmöglichkeiten	6
7.1. Lokal begrenzter Tumor	
7.1.1. Natürlicher Verlauf – Watchful Waiting – Active Surveillance	
7.1.2. Radikale Prostatektomie	
7.1.3. Brachytherapie	
7.1.4. Externe Radiotherapie und Kombinationstherapien	
7.1.5. Hormontherapie	
7.1.6. Minimalinvasive Verfahren	
7.2. Lokal fortgeschrittener Tumor	
7.3. Metastasiertes Prostatakarzinom	
7.3.1. Hormontherapie	
7.3.2. Chemotherapie	
8. Zusammenfassung/Empfehlungen	9

3D-2D-Projektion intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) von Prostatakarzinomen



Quelle: Courtesy of Heinz Deutschmann/IPMU Salzburg

Coverbild: Vielfachfluoreszenzfärbung eines Prostatakarzinomareals und Analyse mit TissueFAXS (Tissuegnostics). Zur Verfügung gestellt von Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer.

Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 1042475 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Für den Inhalt verantwortlich:** Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht, Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer, OA Dr. Franz Stoiber, Univ.-Prof. Dr. Christian Vutuc **Vorsitz:** Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer, Univ.-Doz. Dr. Stephan Madersbacher **Medical Writer:** Sabine Fisch **Projektverantwortung:** Claudia Lorbeer, Mag. Andrea Budin **Titelbild:** Tissuegnostics **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Johannes Spandl **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 14.000. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma
Astellas, AstraZeneca, Sanofi Aventis und Takeda.

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PKa) ist bei Männern der häufigste maligne Tumor und die zweithäufigste Krebstodesursache. Jeder achte bis zehnte Mann erkrankt im Laufe des Lebens an diesem Tumor, und jeder 30. verstirbt daran. Auch wenn durch den relativ breiten Einsatz der Prostatavorsorge vermehrt PKa bei jüngeren Männern entdeckt werden, so ist das PKa nach wie vor ein Tumor des alternden Mannes: 65 Prozent der neuen Fälle werden bei Männern ≥ 65 Jahre diagnostiziert, und 23 Prozent der Männern sind älter als 75 Jahre zum Diagnosezeitpunkt. Diese Inzidenzdaten sowie die demografische Entwicklung unterstreichen die sozioökonomische und klinische Bedeutung des PKa beim alternden Mann.

Leitlinien für die Behandlung des Prostatakarzinoms in höherem Alter zu formulieren gestaltet sich schon im Ansatz schwierig, es stellt sich nämlich die zentrale Frage: Wie definiert sich der „ältere Mann“? Nur anhand des chronologischen Alters, als jemand jenseits des 70., 75. oder 80. Lebensjahrs? Welche Rolle spielt neben dem chronologischen Alter das biologische? Welchen Stellenwert nehmen Komorbiditäten, ein und wie werden diese am besten quantifiziert?

Da keine einheitliche Definition des „älteren Mannes“ existiert, wurden bis dato auch kaum Leit- oder Richtlinien zur Behandlung des PKa beim Älteren erarbeitet. Rezent publiziert wurde der „Iowa Prostate Cancer Consensus“.¹

Ein weiteres Problem bei der Erstellung von Empfehlungen zum Management des PKa beim älteren Mann ist auch die Tatsache, dass kaum Untersuchungen mit einem hohen Evidenzgrad vorliegen, die meisten klinischen Serien Kohortenstudien sind und sehr wenige Therapiestudien ausschließlich ältere Patienten inkludiert haben. So wurden in den beiden großen PSA-Screening-Studien in Europa und Nordamerika Männer über 75 Jahre ausgeschlossen, auch von der einzigen prospektiven, randomisierten Studie zur radikalen Prostatektomie waren ältere Männer exkludiert.

Das vorliegende Konsensus-Statement will eine Grundlage zur Behandlung, aber auch zur Diskussion des Themas „Prostatakarzinom: Behandlungsoptionen beim älteren Mann“ bieten.

2. Epidemiologie und Demografie

Zwischen 1983 und 1998 nahm die Inzidenz des Prostatakarzinoms auch beim älteren Mann in Österreich stetig zu (siehe Abbildung 1). Seit Mitte der 90er Jahre kann aber ein deutlicher Abfall der Inzidenz in diesen Altersgruppen beobachtet werden, wobei dieser am stärksten in der Gruppe der über 85-Jährigen war. Dieser Trend ist bei den 70- bis 74-Jährigen wahrscheinlich auf die gezielte Prostatavorsorge beim jüngeren Mann in den letzten 15 Jahren zurückzuführen, die zu einer Erfassung des Tumors im jüngeren Alter (vorgezogene Diagnose) geführt hat.

Bei den ≥ 75 -Jährigen kann dieser Effekt kaum zum Tragen gekommen sein, da die Abnahme bereits früher eingesetzt hat und durch das zunehmende Wissen um den natürlichen Verlauf des PKa – vor allem beim älteren Mann – in dieser Altersgruppe nicht mehr aktiv nach dem Prostatakarzinom gesucht wird. Ganz ähnlich verhält es sich mit der Mortalität (siehe Abbildung 2): Bei den über 85-Jährigen entspricht die Abnahme der Sterblichkeit der Inzidenzentwicklung. In den jüngeren Altersgruppen hat die Abnahme bereits in den früher 90er Jahren eingesetzt und kann daher nicht dem opportunistischen PSA-Screening zugeordnet werden, sondern ist auf Verbesserungen in der Behandlung des PKa zurückzuführen.

Rezente Daten zeigen weiters, dass es in Österreich zwischen 1991 und 2004 (so wie in den meisten Industriestaaten) zu einer deutlichen Stadienverschiebung kam.² Lokal begrenzte Karzinome haben in diesem Zeitraum um 44 Prozent zugenommen, metastasierte Karzinome dagegen um 64 Prozent abgenommen. Auch die Akzeptanz der Prostatavorsorgeuntersuchungen ist gestiegen. Eine repräsentative, österreichweite Umfrage³ unter 1.000 Männern zwischen 70 und 79 Jahren, die 2005 durchgeführt wurde, ergab Folgendes: Zwölf Prozent der befragten Männer hatten sich bereits einmal einer digitalen rektalen Prostatauntersuchung unterzogen. Von den 70- bis 79-Jährigen gaben 41 Prozent an, schon einmal eine digitale rektale Prostatauntersuchung sowie einen PSA-Test absolviert zu haben. Trotzdem liegt die Zahl der 70- bis 79-jährigen Männer, die noch nie eine Prostatavorsorgeuntersuchung hatten, immer noch bei 59 Prozent!

Parallel mit der Zunahme der PKa-Inzidenz ist auch ein starker Anstieg der Lebenserwartung zu beobachten. Allein zwischen dem Jahr 2000 und dem Jahr 2006 erhöhte sich die Lebenserwartung

Abbildung 1
Inzidenz des PKa bei Männern über 70 Jahre

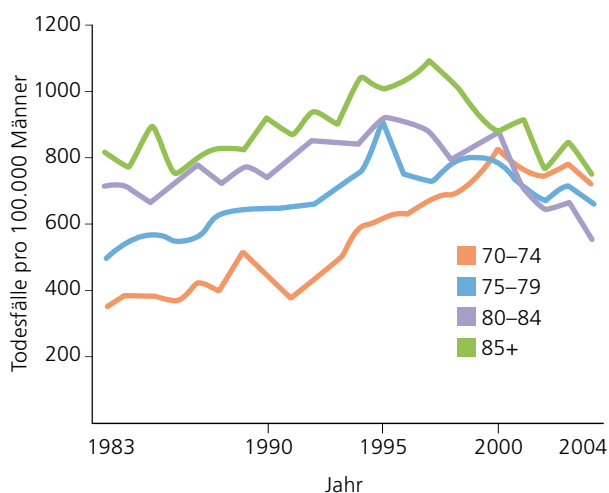
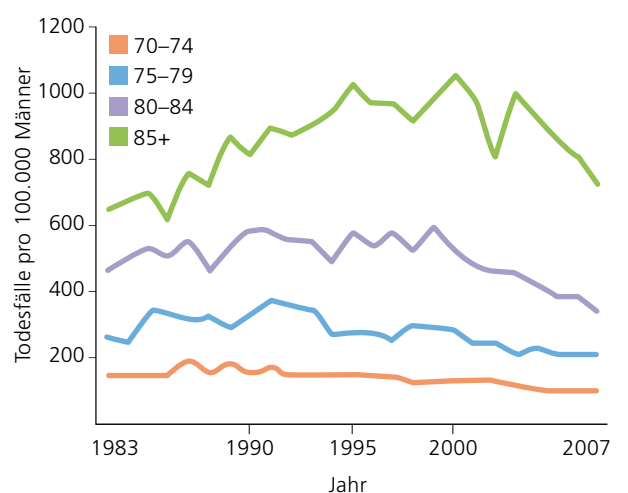


Abbildung 2
Mortalität bei Männern über 70 Jahre



eines 77-jährigen Mannes um mehr als ein Jahr. Ein 77-jähriger Mann kann heute durchschnittlich mit mehr als zehn Lebensjahren rechnen. Bereits 2020 werden in Österreich 477.000 über 70-jährige Männer leben. 2050 sollen es sogar bereits 1.151.000 Männer sein.⁴

Parallel zur steigenden Lebenserwartung entwickelt sich auch eine immer positivere Beurteilung der eigenen Gesundheit (Gesundheitsbefragung 2006 der Statistik Austria). Die Zahl der in guter Gesundheit verbrachten Jahre stieg in den letzten Jahren sogar noch stärker als die Lebenserwartung. Dies trifft auch auf chronisch kranke und im täglichen Leben beeinträchtigte Personen zu. Tabelle 1 zeigt die Lebenserwartung in guter und schlechter Gesundheit, getrennt nach den unterschiedlichen Fragekonzepten. Für die Berechnung des Indikators „HLY/chronisch“ wurde die Frage zur chronischen Erkrankung (ja/nein) herangezogen, für „HLY/DFLE“ das Konzept der Beeinträchtigung im täglichen Leben („Sind Sie durch eine gesundheitliche Beeinträchtigung bei der Verrichtung alltäglicher Arbeiten eingeschränkt?“) und für „HLY/subjektiv“ die Frage zur subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands.

3. Definition: Was ist ein älterer Mann?

Die Zentraleuropäische Arbeitsgemeinschaft geriatrisch-gerontologischer Gesellschaften hat folgende Definition festgelegt: Ein geriatrischer Patient ist ein biologisch älterer Patient, der durch altersbedingte Funktionseinschränkungen bei Erkrankungen akut gefährdet ist, zur Multimorbidität neigt und bei dem ein besonderer Handlungsbedarf in rehabilitativer, somatopsychischer und psychosozialer Hinsicht besteht.⁵

Merkmale beim geriatrischen Patienten:

- höheres biologisches Alter
- Multimorbidität
- unspezifische Symptomatik und atypischer Krankheitsverlauf
- veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Instabilität, Inkontinenz, Immobilität, intellektueller Abbau
- erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen
- Sturzkrankheit
- Risiko für Mangelernährung
- Gebrechlichkeit
- chronische Schmerzen
- protrazierter Krankheitsverlauf und verzögerte Genesung
- psychische Störungen und psychiatrische Erkrankungen
- Einschränkungen der Organfunktionen
- Risiko von Pflegebedürftigkeit

4. Parameter und Testverfahren zur Therapieentscheidung

Ein wesentliches Merkmal des älteren Patienten ist seine Multimorbidität und damit auch die Polypharmazie: Nimmt ein Patient täglich fünf verschiedene Medikamente, beträgt das Risiko von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen fünfzig Prozent, muss der Patient täglich acht verschiedene Medikamente einnehmen, steigt dieses Risiko auf 100 Prozent.

Auch die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter bei scheinbar normalem Serumkreatinin ab: 85 Prozent der Patienten, die älter als 70 Jahre alt sind, und 99 Prozent jener, die älter als 85 Jahre alt sind, weisen eine moderate bis schwere Nierenfunktionseinschränkung auf.⁶

Um eine abgesicherte Therapieentscheidung treffen zu können, sollten fünf Parameter unbedingt berücksichtigt werden:

- Durchschnittliche Restlebenserwartung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Multimorbidität
- Grad der Selbstständigkeit
- Tumorstadium
- Potenzielle Benefit-Risk-Ratio – Balance der Behandlung⁷

Der Feststellung dieser Parameter muss allerdings ein ausführliches Testverfahren zugrunde liegen. Mehrere dieser Verfahren stehen zur Verfügung:

Barthel-Index

Der Index hält fest, welche Aufgaben der Patient wirklich durchführen kann. Hauptziel ist es, den Grad der Unabhängigkeit in den Basisaktivitäten des täglichen Lebens (Selbstfürsorge) zu dokumentieren. Beurteilt werden (Range: 0 bis 100 Punkte):

- Essen
- Harnkontrolle
- Stuhlkontrolle (letzte Woche)
- Benutzung der Toilette
- Körperpflege (sich waschen), persönliche Hygiene
- Selbstständiges Baden/Duschen
- An-/Auskleiden
- Transfer (Auf-/Umsetzen) vom Bett zum Rollstuhl und zurück
- Gehen/Fortbewegen (Aufstehen und Gehen) auf Flurebene, oder Fahren mit einem Rollstuhl
- Treppen auf-/absteigen

Die Validität des Barthel-Index wurde in zahlreichen Tests nachgewiesen und besitzt eine gewisse prädiktive Wertigkeit für die Vorhersage therapeutischer Verläufe.⁸

Tabelle 1

Fernere Lebenserwartung (Jahre in guter und in schlechter Gesundheit) im Alter in Jahren

Alter	Insgesamt	HLY/chronisch ¹		HLY/DFLE ²		HLY/subjektiv ³		
		Gut	Schlecht	Gut	Schlecht	Gut	Mittel	Schlecht
70 Jahre	13,7	7,5	6,2	4,6	9,0	4,6	5,8	3,3
75 Jahre	10,5	5,7	4,7	3,3	7,1	3,3	4,3	2,8
80 Jahre	7,7	3,9	3,8	2,3	5,4	2,5	2,9	2,4
85 Jahre	5,5	2,3	3,3	1,0	4,5	1,5	1,8	2,2

¹ HLY-(Healthy Life Years)/chronisch: Konzept chronische Krankheit

² HLY/DFLE (Disability Free Life Expectancy): Konzept zur Beeinträchtigung im täglichen Leben

³ HLY/subjektiv: Konzept der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands

Quelle: STATISTIK AUSTRIA, SILC 2006, eigene Berechnungen

Charlson-Score

Der Charlson-Score beurteilt die Komorbidität des Patienten.⁹ Er gilt in der Onkologie als die wahrscheinlich am besten untersuchte Komorbiditätsklassifikation. Der Score unterscheidet 19 unterschiedliche Krankheitszustände, denen vier verschiedene Gewichtungen zugeordnet werden (siehe Tabelle 2)¹⁰. Der Charlson-Score ist jener Punktwert, der die Summe der Einzelerkrankungen eines Patienten abbildet. Die Vorzüge des Scores sind die klaren Beschreibungen der Erkrankungen, die einfache, auch vom Patienten leicht durchzuführende Anwendung und die breite Akzeptanz.

Tabelle 2
Krankheiten und Gewichtung im Charlson-Score

Krankheitsbild	Gewichtung bei Vorliegen der Erkrankung als Prädiktor für den Therapieerfolg
Herzinfarkt	1
Kongestives Herzversagen	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mit Endorganschäden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
Aids	6

5. Österreichisches geriatrisches Basis-Assessment

Die Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie hat ein geriatrisches Basis-Assessment erarbeitet, mit dessen Hilfe der Gesundheitszustand des geriatrischen Patienten in fünf Dimensionen erfasst werden kann. Diese Dimensionen umfassen den physischen, psychischen, sozialen und ökonomischen Status sowie die Selbsthilfefähigkeit. Das Instrument ist valide und aussagekräftig.

Alle beschriebenen Tests sind vielfach ausgetestet und funktionieren. Das Problem dabei: Die meisten dieser Tests verlangen einen gehörigen Zeitaufwand. In der täglichen Praxis des niedergelassenen Urologen oder der urologischen Spitalsambulanz bleibt oft keine Zeit für ausführliche Assessments. Eine stark abgekürzte Möglichkeit zur raschen Einschätzung des potenziellen Therapieverlaufs bietet der „Goes-Test“. Er unterscheidet drei Patientengruppen:

- die „Go-Goes“: Dabei handelt es sich um selbstständige Personen ohne Probleme bei den instrumentalen und sonstigen Tätigkeiten des täglichen Lebens;
- die „Slow-Goes“: Das sind gebrechliche Patienten mit typischen geriatrischen Problemen wie Inkontinenz, Malnutrition, eingeschränkter Mobilität, Stürzen und intellektuellem Abbau;
- die „No-Goes“: Extrem beeinträchtigte Patienten mit fortgeschrittener Demenz, terminalen Erkrankungen, frustrierten Rehabilitationsbemühungen oder aus verschiedenen Gründen unwiderruflich definitiven Betreuungsarrangements.

6. Opportunistisches Screening und PKa-Diagnose

Generell ist die Wertigkeit des Massenscreenings beim PKa nach wie vor umstritten, und es bleibt zu hoffen, dass die beiden großen Screeningstudien, die derzeit in Europa und den USA laufen, valide Aussagen ermöglichen. Von beiden Studien waren ältere Männer (>75) aber ausgeschlossen, sodass die Wertigkeit des Massenscreenings beim älteren Mann wahrscheinlich nie geklärt werden kann.

Im Gegensatz zum Massenscreening ist das opportunistische Screening (d.h. gezielte Früherkennung des informierten Patienten) generell akzeptiert und von allen Leitlinien empfohlen. Die Empfehlungen aller Leitlinien gehen in die Richtung beim asymptomatischen Mann älter als 70 bis 75 Jahre (insbesondere wenn signifikante Komorbiditäten bestehen) bzw. wenn die geschätzte Lebenserwartung weniger als zehn Jahre ist, nicht aktiv nach dem PKa zu suchen, d.h. auch keinen PSA-Wert zu bestimmen. Wird doch ein PSA-Wert bestimmt und ist dieser erhöht, so sollte aus einem einzigen erhöhten Wert beim asymptomatischen Patienten nicht zwingend eine biopsische Abklärung erfolgen. Auf der anderen Seite muss beim älteren Mann an das PKa gedacht werden, wenn z.B. eine Makrohämaturie, eine Hydronephrose, massive Miktionsbeschwerden, Knochenschmerzen, Kachexie oder eine Anämie bestehen. Die weitere Abklärung, sofern indiziert, entspricht im Wesentlichen der beim jüngeren Patienten, d.h. ultraschallgezielte, transrektale Biopsie der Prostata und bei einem PSA-Wert >20ng/ml ein Knochenscan. MRI, transrektaler MRI, Becken-CT oder PET kommen nur in Einzelfällen zum Einsatz.

7. Behandlungsmöglichkeiten

Die Therapie des PKa beim älteren Mann richtet sich nach dem Tumorstadium, der Tumoraggressivität, der Komorbidität und dem chronologischen Alter. Eine der gebräuchlichsten Risikostratifizierungen des PKa ist jene von D'Amico et al., diese wird auch in diesem Konsensus-Report benützt.

Niedriges Risiko: PSA <10ng/ml, Gleason Score <7, klinisches Stadium ≥T2a

Intermediäres Risiko: PSA 10–20ng/ml, Gleason Score 7, klinisches Stadium T2b

Hohes Risiko: PSA >20ng/ml, Gleason Score 8 bis 10, klinisches Stadium ≥T2c

7.1. Lokal begrenzter Tumor

7.1.1. Natürlicher Verlauf – Watchful Waiting – Active Surveillance. Die meisten älteren Menschen sterben häufiger mit als an dem PKa, und es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Malignität des Tumors und der tumorspezifischen Mortalität. Über einen Zeitraum von 20 Jahren sterben Männer, die zur Dia-

gnosestellung 70 bis 74 Jahre alt waren und die an einem gut differenzierten (d.h. geringer malignen, Gleason Score 2 bis 6) Tumor litten, in 85 Prozent an einer anderen Erkrankung, in etwa fünf Prozent aus ungeklärter Ursache und lediglich zehn Prozent über diesen langen Zeitraum am PKa. Bei mäßig differenzierten Tumoren (Gleason Score 7) verstarben im gleichen Zeitraum etwa 40 Prozent der Patienten an dem Tumor und 60 Prozent an anderen Erkrankungen. Bei den hochmalignen Tumoren (Gleason Score 8 bis 10 Prozent) verstarben jedoch über 20 Jahre 65 Prozent an der Tumorerkrankung selbst.

Die oben angeführten Daten zum natürlichen Verlauf machen eine Watchful-Waiting- bzw. Active-Surveillance-Strategie gerade für ältere Männer mit gut bis mäßig differenzierten Tumoren attraktiv. Diese Strategie soll helfen, Tumore mit hohem Progressionsrisiko zu identifizieren. Auf der anderen Seite „erspart“ man jenen Patienten, deren Tumor keine Progressionstendenz aufweist, eine Therapie und die damit assoziierte Morbidität.

In den skandinavischen Ländern wird dieser Ansatz relativ breit, bei uns jedoch kaum eingesetzt. Bisher vorliegende prospektive Studien zum Watchful Waiting bzw. Active Surveillance lieferten überzeugende Ergebnisse im Sinn des PKa-spezifischen Gesamtüberlebens, vor allem bei älteren Patienten. In diesen Protokollen wird regelmäßig ein PSA-Wert bestimmt und gegebenenfalls auch eine Prostatabiopsie wiederholt. Zeigen diese Untersuchungen eine Tumorprogression, so wird eine kurative oder palliative Therapie eingeleitet.

7.1.2. Radikale Prostatektomie (RPE). Die RPE ist die Standardtherapie für jüngere Männer (<65 bis 70 Jahre) mit einem lokoregionären PKa. Die Wertigkeit beim älteren Mann (>70 Jahre) ist umstritten. Zur radikalen Prostatektomie liegt eine prospektiv randomisierte Studie gegenüber Watchful Waiting vor.¹¹ Diese mehrfach sehr prominent publizierte Studie konnte zeigen, dass die RPE zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, des PKa-spezifischen Überlebens und des metastasenfren Überlebens führt.

Diese randomisierte Studie konnte aber auch nachweisen, dass die über 65-Jährigen – was das Gesamtüberleben betrifft – innerhalb der ersten zehn bis zwölf Jahre von der Operation nicht profitieren. Dies unterstreicht, dass die Indikation zur RPE beim Mann >65, vor allem bei den Patienten >70, äußerst kritisch gesehen werden muss. In Österreich sind 15 Prozent aller radikal operierten Männer zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre und älter.

Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass das PKa-spezifische Überleben der über 70-Jährigen exzellent ist und dem der jüngeren Männer entspricht. Auf der anderen Seite konnte auch wie-

derholt gezeigt werden, dass Mortalität und Komplikationsrate der RPE mit dem Lebensalter und der Komorbidität linear ansteigt, dies auch in einer rezenten österreichweiten Untersuchung. Eine Analyse der amerikanischen SEER-Datenbank konnte nachweisen, dass auch die perioperative Mortalität mit dem Alter ansteigt: 0,4 Prozent der 65- bis 69-Jährigen versus 0,9 Prozent der über 75-Jährigen und Männer mit einem Charlson-Score >2 hatten eine 5(!)-fach höhere perioperative Mortalität als jene ohne Komorbidität. Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass die Indikation zur RPE beim älteren Mann sehr eng und kritisch gestellt werden muss.

7.1.3. Brachytherapie. Die Brachytherapie mit der Permanentimplantation radioaktiver Seeds ist eine anerkannte Therapie von Patienten mit einem niedrigen und gegebenenfalls intermediären PKa-Risiko. Nachdem die Indikation zur Therapie eines Low-Risk-PKa beim älteren Mann sehr zurückhaltend (siehe oben) gestellt werden sollte, bietet sich die Brachytherapie primär für Patienten mit einem intermediären Risiko an bzw. bei solchen mit einem niedrigen Risiko und ausdrücklichem Therapiewunsch.

In einer Reihe von Phase-II Studien konnte Effizienz und Sicherheit der Brachytherapie auch beim älteren Patienten nachgewiesen werden. Der wesentliche Vorteil der Brachytherapie gegenüber der RPE ist die geringere Invasivität und damit geringere intra/postoperative Morbidität, insbesondere was das Blutungsrisiko sowie die postoperative Inkontinenz und erektile Dysfunktion betrifft.

Neben gewissen Tumorcharakteristika müssen folgende morphologische und funktionelle Voraussetzungen gegeben sein:

- Prostatavolumen <40ml (gegebenenfalls Downsizing),
- kein Mittellappen (wenig Kalzifikationen),
- fehlende infravesikale Obstruktion sowie
- keine vorbestehenden kolorektalen Erkrankungen.

7.1.4. Externe Radiotherapie und Kombinationstherapien.

Die Rolle der externen Bestrahlung beim älteren Mann wurde nie explizit untersucht. Tatsache ist, dass der Altersdurchschnitt der Patienten in prospektiven und retrospektiven Analysen zumeist höher war als in Studien zur RPE. Die alleinige Radiotherapie ist bei Patienten mit niedrigem Risiko eine anerkannte Therapieoption, allerdings ist die prinzipielle Therapieerfordernis bei dieser Patientengruppe in Analogie zur radikalen Operation bzw. zur Brachytherapie kritisch zu bewerten. Die Frage, ob eine kombinierte Strahlen-/Hormontherapie beim älteren Mann mit einem intermediären/hohen Risiko eine sinnvolle Therapievariante ist, muss differenziert beantwortet werden. Auf der einen Seite konnte in mehreren großen randomisierten Studien nachgewiesen werden, dass die Kombination von Hormon- und Strahlentherapie der alleini-



Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht
Abteilung für Urologie,
Landeskrankenhaus Wein-
viertel, Mistelbach



Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer
Universitätsklinik für
Urologie, Wien



Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald
Abteilung für Urologie
und Andrologie, Dona-
uspital im SMZ Ost, Wien



Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer
Abteilung für Radiothera-
pie und Radioonkologie
Paracelsus PMU, Salzburg

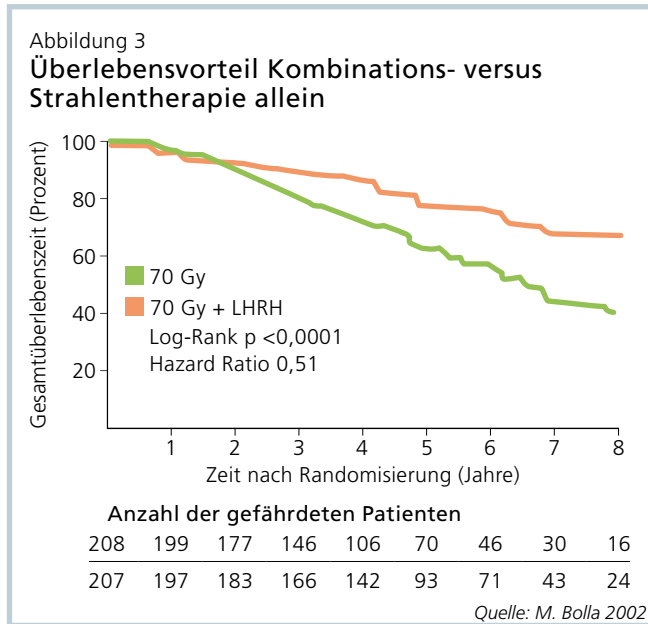


OA Dr. Franz Stoiber
Urologische Abteilung,
Krankenhaus der
Barmherzigen
Schwestern, Linz



Univ.-Prof. Dr. Christian Vutuc
Abteilung für Epidemio-
logie, Zentrum für Public
Health der MUW Wien

gen Strahlentherapie bei Patienten mit intermediärem und hohem PKa-Risiko signifikant überlegen ist (siehe Abbildung 3).



Fräglich ist, ob diese Therapieoption auch beim älteren Mann über 70 Jahren mit PKa sinnvoll ist. Die kombinierte Strahlen- und Hormontherapie verbessert beim PKa mit intermediärem Risiko die meisten Outcome-Parameter, beim Hochrisikopatienten führt dieser Ansatz auch zu einem verbesserten Gesamtüberleben (EORTC-Studie¹²). Ob ein solcher Gesamtüberlebensvorteil beim individuellen Patienten zum Tragen kommen könnte, muss in Zusammenschau mit der mutmaßlichen Lebenserwartung abgeschätzt werden. Die potenziellen Nebenwirkungen – vor allem der Hormontherapie – dürfen beim älteren Mann nicht außer Acht gelassen werden.

Ein Wechsel von der Active Surveillance zur Radiotherapie sollte bei Krankheitsprogression überlegt werden (PSA-DT < 3 Jahre, Grade-Progression in Re-Biopsie)¹³, unter Abschätzung der tatsächlichen residualen individuellen Lebenserwartung und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten des Patienten.

7.1.5. Hormontherapie. So wie beim jungen Patienten ist die Hormontherapie mittels LHRH-Analoga nicht die Therapie der Wahl für ältere Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor. Nur wenn der Patient alle oben vorgeschlagenen Methoden ablehnt, sollte mit ihm über diese Möglichkeit gesprochen werden. Steroidale und nicht steroidale Antiandrogene sind beim lokal begrenzten Tumor nicht angezeigt.

7.1.6. Minimalinvasive Verfahren. Kryotherapie, fokussierter Ultraschall (HIFU), Thermoablation und diverse Laserverfahren werden derzeit als minimalinvasive Therapieoptionen zur radikalen Prostatektomie oder Brachytherapie untersucht. Derzeit wird keine dieser Methoden von PKa-Leitlinien empfohlen. Die größte klinische Erfahrung liegt für den HIFU vor, Studien an älteren Patienten fehlen weitgehend, auch wenn sich diese Methoden wegen ihrer geringen Invasivität gerade bei dieser Patientengruppe anbieten. Außerhalb von klinischen Studien sollten diese Methoden nicht eingesetzt werden.

7.2. Lokal fortgeschrittener Tumor

Eine Diskussion der verschiedenen Therapieoptionen (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie mit prolongierter Androgen-

depletion) beim lokal fortgeschrittenen (T3 bis T4), nicht metastasierten Tumor würde den Rahmen dieses Reports sprengen. Hinsichtlich der Androgendepletion als Monotherapie sei auf die Subgruppenanalyse der EORTC-30891-Studie¹⁴ verwiesen. Diese Analyse konnte zeigen, dass asymptomatische über 70-jährige Patienten (nicht metastasiert) von einer sofortigen Hormontherapie nur dann profitieren, wenn der PSA-Wert > 50 ng/ml und die PSA-Doublingtime unter zwölf Monaten liegt. Bei allen anderen ist die verzögerte Hormontherapie (mit einer Therapieinitiation beim symptomatischen Progress) ein durchaus gangbarer – wenn auch bis jetzt kaum praktizierter – Weg.

Eine Therapiealternative ist bei dieser Patientengruppe auch eine Antiandrogen-Monotherapie. In dieser Patientengruppe ist Bicalutamid dem konventionellen Androgenentzug gleichwertig.

7.3. Metastasiertes Prostatakarzinom

7.3.1. Hormontherapie. Die Hormontherapie mittels LHRH-Analoga oder subkapsulärer Orchiektomie ist die häufigste beim älteren PKa-Patienten angewandte Therapie. Obwohl die Hormontherapie seit über 60 Jahren als Goldstandard in der Therapie des fortgeschrittenen PKa gilt, sind eine Reihe wichtiger Fragen wie der ideale Zeitpunkt zum Start, die Dauer und die Art (kontinuierlich, intermittierend) umstritten. Eine sofortige Hormontherapie ist bei allen Patienten, und zwar unabhängig vom Alter, mit einem fortgeschrittenen PKa und Schmerzen bzw. tumorassoziierten Symptomen (z.B. Hydronephrose) angezeigt. Bei asymptomatischen Patienten mit Fernmetastasen ist der ideale Zeitpunkt zum Therapiestart (d.h. sofort oder erst nach dem Auftreten von Symptomen) noch offen. Bis dato konnte für eine sofortige Hormontherapie bei M1-Patienten kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens eindeutig nachgewiesen werden, wenn auch die Komplikationsrate unter sofortiger Hormontherapie geringer ist.

Diesem Vorteil stehen jedoch die Nebenwirkungen der Hormontherapie in der Langzeitanwendung gegenüber. Kontroversiell wird derzeit der mögliche negative Effekt einer prolongierten Hormontherapie auf das kardiovaskuläre Risiko – insbesondere beim älteren Patienten – diskutiert.¹⁵ Eine vorbestehende Osteoporose kann sich unter prolongierter Hormontherapie verschlechtern, die Frakturrate ist signifikant erhöht.¹⁶ Einen möglichen Mittelweg stellt die intermittierende Hormontherapie dar, über die erste ermutigende Ergebnisse – allerdings zum Großteil nur aus Phase-II-Studien – vorliegen.

7.3.2. Chemotherapie. So wie beim jüngeren Patienten ist Docetaxel auch beim älteren Patienten mit einem kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom das Mittel der Wahl. In Subgruppenanalysen der Docetaxel-Zulassungsstudien (TAX 327) profitierten ältere Patienten (> 68 Jahre) genauso wie jüngere (< 68 Jahre) von einer Chemotherapie mit Docetaxel nach dem dreiwöchentlichen Schema in einer Dosierung von 75 mg/m².^{17,18} Ein ganz wesentlicher Aspekt ist die Tolerabilität bzw. die Morbidität der Chemotherapie beim geriatrischen Patienten. Die standardisierte Erfassung der Komorbidität (Charlson-Score, CISR-G, IADL, ADL) sollte unbedingt zur Therapieentscheidung herangezogen werden. „Gesunde“ geriatrische Patienten in gutem Allgemeinzustand sollen mit der Standarddosis von 75 mg/m² behandelt werden. Ist das nicht der Fall, kann bei vulnerablen Patienten auf ein adaptiertes Regime mit 30 bis 35 mg/m² Docetaxel wöchentlich (z.B. alle fünf innerhalb von sechs oder alle sechs innerhalb von acht Wochen) ausgewichen werden, vor allem um

die Inzidenz der Myelosuppression zu senken.¹⁸ In diesem Fall steht dann aber der palliative Effekt im Vordergrund.^{19,20} Die Indikation zur Chemotherapie beim vulnerablen, geriatrischen Patienten sollte insgesamt sehr zurückhaltend gestellt werden. Kontrollierte Daten für das wöchentliche Therapieschema stehen für diese Patientengruppe noch aus. Verzichtet man auf eine Chemotherapie, sollen palliative Maßnahmen – insbesondere die Verabreichung von Zoledronsäure – zum Tragen kommen. Sind die Patienten symptomatisch, stehen andere palliative Maßnahmen wie palliative chirurgische Eingriffe, lokale Schmerzbestrahlung, die Verabreichung von Radionukliden und die medikamentöse Schmerztherapie im Vordergrund.

8. Zusammenfassung/Empfehlungen

Die Behandlung des PKa beim älteren Patienten lässt sich äußerst schwer in definitiven Empfehlungen zusammenfassen. Dies beginnt schon bei der Definition des „älteren Mannes“. Das chronologische Alter ist meist nur ein schlechter Indikator für oder gegen bestimmte Vorsorge- bzw. Therapiemaßnahmen. Vielmehr müssen die biologischen Kriterien wie etwa Komorbiditäten erhoben werden und in die Therapieentscheidung einfließen.

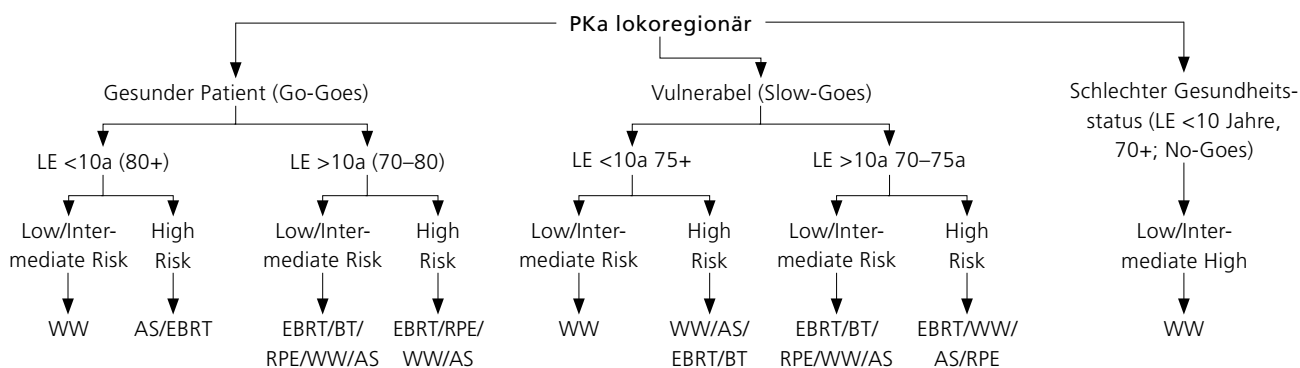
Fast alle Scores, die derzeit in Verwendung sind, eignen sich nur bedingt für die tägliche Anwendung in Klinik und Praxis, weil die Testverfahren meist sehr ausführlich und zeitraubend sind. Wir haben uns deshalb bemüht, einen möglichst einfachen Algorithmus zu definieren.

Empfehlungen für das Management des PKa beim älteren Mann:

- Kein opportunistisches Screening („Vorsorge“) beim älteren Mann mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahre; bei denen mit einer Lebenserwartung mehr als zehn Jahre gelten die Empfehlungen der entsprechenden PKa-Leitlinien.
- Diagnostische Abklärung von älteren Männern entspricht der jüngerer Patienten.
- Therapieoptionen bei älteren Männern nach den PKa-Leitlinien (EAU, NCCN).
- Therapieentscheidung bei älteren Männern richtet sich nach Komorbidität, Lebenserwartung, Alter, Tumorstadium und Malignität des Tumors.
- Standardisierte Erfassung der Lebenserwartung/Komorbidität (Charlson-Score, CISR-G, IADL, ADL) wünschenswert, in der Praxis jedoch kaum durchführbar (siehe Kapitel 5).
- Standardisierter Therapiealgorithmus (siehe auch Abbildungen 4 und 5).

Es wurde ein Behandlungsalgorithmus definiert, der die Therapieentscheidungen bei Prostatakrebs im höheren Lebensalter für den behandelnden Arzt im klinischen Alltag nachvollziehbar macht. Dieser Algorithmus versucht, dem häufig in diesem Zusammenhang zitierten Ausspruch: „There is overtreatment of low grade and undertreatment of high grade tumours“ entgegenzuwirken, indem dieser das chronologische Alter, den Gesundheitsstatus sowie das PKa-Risikoprofil berücksichtigt (siehe Abbildungen 4 und 5).

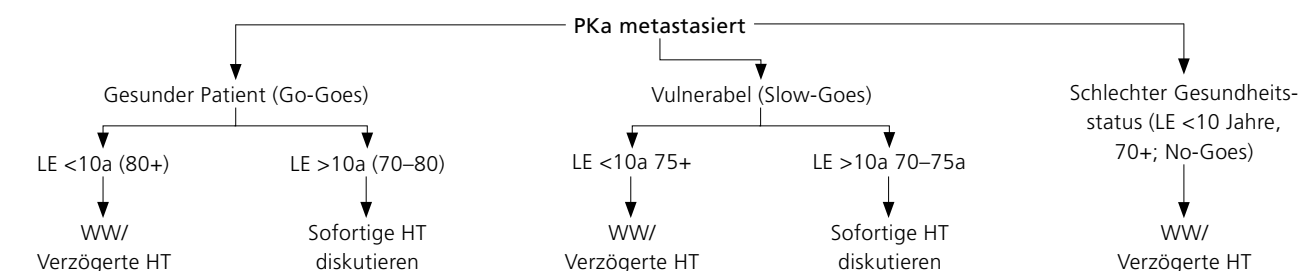
Abbildung 4
Therapiealgorithmus beim älteren Mann mit lokoregionärem Prostatakarzinom



PKa (= Prostatakarzinom), LE (= Lebenserwartung), EBRT (= External Beam Radiation Therapie = Externe Strahlentherapie), RPE (= Radikale Prostatektomie), AS (= Active Surveillance = Aktive Beobachtung), WW (= Watchful Waiting = Beobachtendes Abwarten), BT (= Brachytherapie), High Risk (= Hohes Risiko), Low Risk (= Geringes Risiko), Intermediate Risk (= Mittleres Risiko)

Quelle: S. Madersbacher

Abbildung 5
Therapiealgorithmus beim älteren Mann mit metastasiertem Prostatakarzinom



PKa (= Prostatakarzinom), LE (= Lebenserwartung), WW (= Watchful Waiting = Beobachtendes Abwarten), HT (= Hormontherapie)

Quelle: S. Madersbacher

Literatur:

- 1 Konety BR et al. *J Urol* 2008; 71(3): 511–514
- 2 Vutuc C et al. *J Urol Urogynäkol*, in press
- 3 Vutuc C et al. *J Med. Screen.* 2006; 13: 148–151
- 4 Epidemiologische Daten von Statistik Austria www.statistik.at
- 5 Zentraleuropäische Arbeitsgemeinschaft Gerontologischer/Geriatischer Gesellschaften 1990
- 6 Nygard JF. *Scand J Prim Health Care* 2004
- 7 Albrand G, Terret C. *Drugs Aging* 2008; 25(1): 35–45
- 8 Mahoney FI, Barthel DW. *Maryland State Med J.* 1965; 14(2): 56–61.
- 9 Charlson M et al. *J Chron Dis.* 1987; 40(5): 373–383
- 10 *Der Urologe* 2004; 8: online publiziert am 26. Juli 2004
- 11 Axelson B, Holmberg L. et al. *N Engl J Med.* 2005 May 12; 352(19): 1977–1984
- 12 Bolla M et al. *Lancet* 2002; 360: 103–108
- 13 Klotz T. *J Urol* 2004; 172 (5pt2: 48–50) und *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165–8169
- 14 Studer UE et al. *Eur Urol* 2008; 53: 941–949
- 15 D'Amico AV et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2420–2425
- 16 Shahinian VB et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–164
- 17 Tannock IF. *New Engl J Med* 2004; 351: 1502
- 18 Berthold DR et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245
- 19 Beer TM et al. *Clinical prostate cancer* 2003; 2: 167–172
- 20 Fossa SD et al. *Eur Urol* 2007; 52(6): 1691–1698

Mit freundlicher Unterstützung von:



Partner der Urologen

