

FORTBILDUNG

Prostatakarzinom im Alter

Diagnostik und Therapie bei Betagten

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Die verschiedenen therapeutischen Optionen hängen hierbei nicht zuletzt vom Alter des Patienten ab. Während bei symptomatischen, fortgeschrittenen Karzinomen eine Therapie meist altersunabhängig ist, stellt sich beim lokal begrenzten Tumor die Frage nach einem kurativen Therapiekonzept in Abhängigkeit des Alters. Wer profitiert – wer profitiert nicht?



Dipl. Arzt
Pascal Viktorin
St. Gallen



PD Dr. med.
Aurelius Omlin
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Hans-Peter Schmid
St. Gallen



Le cancer de la prostate est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme. Les différentes options thérapeutiques dépendent notamment de l'âge du patient. Tandis que la thérapie des carcinomes avancés symptomatiques est généralement indépendante de l'âge, la question d'un concept de thérapie curative en fonction de l'âge se pose avec des tumeurs localement limitées. Qui en profite – qui n'en bénéficie pas?

Das mediane Alter bei der Diagnosestellung von PCa in der Schweiz beträgt 69.3 Jahre. In Zusammenhang mit der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung – derzeit versterben knapp 70% der Männer im Alter ≥ 75 Jahre mit steigender Tendenz – wird, aufgrund der steigenden Inzidenz und Mortalität mit dem Alter, das PCa in den nächsten Jahren wahrscheinlich weiter an Bedeutung gewinnen.

Die aus Autopsien bekannten Zahlen zeigen eine Prävalenz von inzidentell gefundenen PCa von 59% in der Altersgruppe von >79 Jährigen (Metaanalyse), in einzelnen Studien gar bis 84% (1). Allerdings sind 80% dieser PCa gut differenzierte (Gleason Score ≤ 6 , ISUP 1) Tumoren mit kleinem Volumen und geringem Potential für Metastasierung. In den verschiedenen Guidelines (EAU, AUA, ESMO, S3-Leitlinien) zeigt sich ein Konsens, dass bei Männern über 70 Jahren und einer Lebenserwartung unter 10 Jahren (teilweise unter 15 Jahren) keine Vorsorgeuntersuchungen (digital rektale Untersuchung (DRU), PSA) durchgeführt werden sollen. Dies kann ein diagnostisches Dilemma bedeuten, wenn man bedenkt, dass die im Zeitraum 2008/2013 berechnete durchschnittliche Lebenserwartung eines 70-jährigen Mannes in der Schweiz 15.03 Jahre beträgt (Bundesamt für Statistik). Die Abschätzung der Lebenserwartung kann im Alltag für den einzelnen Patienten anspruchsvoll sein.

Als Goldstandard hierfür wird das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) angesehen. Ein komplettes CGA durchzuführen ist jedoch zeitintensiv und kaum praktikabel im klinischen Alltag, wenn es darum geht einzuschätzen ob eine PCa Vorsorgeuntersuchung gemacht werden soll oder nicht.

Als Hilfestellung empfiehlt die «International Society of Geriatric Oncology» (SIOG) ein geriatrisches Screening (G8 Tool, Tabelle 1, (2)), welches bei Patienten über 70 Jahren zur Anwendung kommen soll und sehr rasch durchgeführt werden kann (3).

Der G8 zeigt sich in mehreren Studien als gutes Screening-Tool für ein weiterführendes CGA wie auch zur Einschätzung von Diagnose/Therapie-Schritten bzgl. PCa. Neben dem G8 wird eine Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten empfohlen. Hier bietet der mini-COG™ (3 Wörter Erinnerungstest, Uhrentest) eine gute Alternative zum Mini Mental Status.

Bei einem auffälligen G8 ($\leq 14/17$) wird dann eine Kurzform eines geriatrischen Assessments empfohlen mittels ADL (Instrumental Activities of Daily Living), CISR-G (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics) sowie Einschätzung des Ernährungszustandes anhand Abfrage des Gewichtsverlustes in den letzten 3 Monaten. Die Einschätzung mittels genannter Untersuchungen können durch Pflegepersonen oder den Arzt durchgeführt werden.

Die neuste Version der EAU-Guidelines teilt die Patienten in vier Gruppen ein (Abb. 1) (3):

1. Gesund, fit: G8 > 14 Punkte. Patienten können unabhängig von Ihrem Alter entsprechend den Guidelines behandelt werden.
2. Gebrechlich, reversible Probleme: G8 ≤ 14 . Durch eine Kurzversion des CGA zeigen sich potentiell reversible Probleme. Können die Probleme behoben werden, können Patienten gemäss Gruppe 1 behandelt werden.

TAB. 1 G8-«Screening (Bellera et al. 2012)		
	Fragen	Mögliche Antworten
A	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Kau- oder Schluckproblemen abgenommen?	0: Schwere Einschränkung der Nahrungsaufnahme 1: Mässige Einschränkung der Nahrungsaufnahme 2: Normale Nahrungsaufnahme
B	Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	0: Gewichtsverlust >3 kg 1: Unbekannt 2: Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg 3: Kein Gewichtsverlust
C	Mobilität	0: Bett oder Stuhl 1: Kann aus Bett/Stuhl aufstehen, aber geht nicht raus 2: Geht raus
D	Neuropsychologische Probleme	0: Schwere Demenz oder Depression 1: Milde Demenz oder Depression 2: Keine psychologischen Probleme
E	Body-Mass-Index	0: BMI < 19 1: BMI 19 bis 21 2: BMI 21 bis < 23 3: BMI ≥ 23
F	Nimmt >3 Medikamente/Tag ein	0: Ja 1: Nein
G	Wie schätzt der Patient seinen Zustand im Vergleich zu Gleichaltrigen ein?	0: Nicht so gut 0,5: Weiss nicht 1: Gleich gut 2: Besser
H	Alter (Jahre)	0: >85 1: 80–85 2: <80
	Gesamtsumme (0–17)	≤ 14 Punkte: auffälliges Screening

Der G-8 Fragebogen nach Bellera et al. 2012 (2) dient als Screening-Tool zur Einschätzung des Gesundheitszustands eines Patienten. Bei einem Score ≤ 14 Punkte wird ein geriatrisches Assessment empfohlen.

In den letzten Jahren haben sich die beiden Strategien «Active Surveillance» (AS) und «Watchful Waiting» (WW) etabliert. Bei der AS ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung potenziell heilbar, ist low risk und der Patient hat eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Eine aktive Therapie wird nicht durchgeführt sondern die Krankheit aktiv überwacht mit der Idee, die Lebensqualität zu erhalten durch das Ausbleiben der Therapie-Nebenwirkungen (z.B. Inkontinenz in Folge radikaler Prostatektomie). AS umfasst repetitive Biopsien, PSA-Messungen und DRU in einem vordefinierten Follow-up um eine Progression frühzeitig erfassen zu können. Die Rolle des MRI anstelle repetitiver Biopsien in der AS ist noch nicht geklärt. Falls im Verlauf der aktiven Überwachung eine Progression festgestellt wird oder bei Patientenwunsch, wird dann eine kurative Therapie durchgeführt (s.u.). Durch dieses Vorgehen kann bei Patienten mit Karzinomen ohne Progression eine Übertherapie vermieden werden. Das WW hat im Gegensatz zur AS keinen kurativen Therapieansatz und bedeutet keine Kontrollen (PSA,

- 3. Eingeschränkt/ schwere Komorbiditäten: Die Probleme sind nicht reversibel. Symptomatische und den Umständen angepasste Therapie.
- 4. Palliativ: Palliativer Therapieansatz

Diagnostik bei betagten Patienten

Beim Vorliegen eines Verdachts auf ein PCa aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes alleine wird eine erneute Bestimmung im Abstand von einigen Wochen empfohlen, bevor eine Biopsie durchgeführt wird. Derzeit gilt weiter die konventionelle Biopsie (TRUS=Transrektaler Ultraschall) als Goldstandard und lediglich bei primär negativer Biopsie und weiter bestehendem Verdacht auf ein PCa wird eine multiparametrische mpMRI-Untersuchung der Prostata empfohlen.

Die Rolle von primär mpMRI-fusionierten Biopsien ist derzeit noch nicht abschliessend geklärt.

Therapien bei betagten Patienten

Im Folgenden wird ein Überblick der wichtigsten derzeit geltenden Therapieansätze dargelegt.

Das lokalisierte Prostatakarzinom

Vor einem Behandlungsplan steht eine Risikoklassifizierung gemäss Tabelle 2 (4).

DRU, Biopsie) sondern erst Evaluation einer Therapie bei Auftreten von Symptomen. Watchful Waiting hat zum Ziel unnötige Kontrollen und PSA getriggerte Entscheidungen bei Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung zu verhindern.

Bezüglich Einschluss in eine AS gibt es eine Diskrepanz zwischen den generellen EAU-GL und denjenigen für betagte Patienten. Während die generellen GL nur low-risk Patienten einschliessen wird eine AS in den GL für betagte Patienten auch für intermediate-risk Patienten empfohlen (3, 5).

Radikale Prostatektomie (RP)

Bei high-risk Tumoren liegt das Cancer Specific Survival (CSS) bei bis zu 91% (6) nach einer RP (inkl. möglicher Nachbestrahlungen). Studien zeigten in diesem Zusammenhang, dass die Morbidität und Mortalität bei einer RP viel mehr mit den Komorbiditäten als mit dem Alter zusammenhängen. Die Studienlage bzgl. Inkontinenz nach RP im höheren Lebensalter ist unschlüssig. Eine RP ist somit auch bei betagten Patienten eine erwägenswerte Therapieoption, wenn auch anzuführen ist, dass die Studienlage an qualitativ hochwertigen (prospektiven) Studien im Altersbereich von >75 Jährigen dünn ist.

Radiotherapie

Die perkutane Radiotherapie (RT) ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten PCa sowie bei lokal fortgeschrittenen PCa

in Kombination mit einer Androgen Deprivation (ADT, s.u.).

Auf die dritte Therapieoption der niedrig dosierten Brachytherapie (LDRBT) wird aufgrund ihres beschränkten Einsatzes bei betagten Patienten hier nicht eingegangen.

Die drei kurativen Therapieansätze (RP, RT, LDRBT) zeigten in verschiedenen Studien keine Unterschiede bezüglich CSS oder Gesamtüberleben.

Androgendeprivationstherapie

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) kann durchgeführt werden chirurgisch durch Orchiektomie oder chemisch durch LHRH Analoga oder GnRH Antagonisten.

Die häufigsten Nebenwirkungen der ADT sind: Müdigkeit und Asthenie, Gewichtszunahme, Verlust von Libido und Sexualfunktion, Hitzewallungen, Arthralgien, Reduktion der Knochendichte und erhöhtes Risiko von Frakturen, metabolische Veränderungen (Reduktion der Insulin-Sensitivität und gestörte Glucosetoleranz, Lipidprofilveränderungen), ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die alleinige ADT beim lokalisierten PCa bringt keine Verbesserung des CSS und sollte in der Regel nicht verwendet werden.

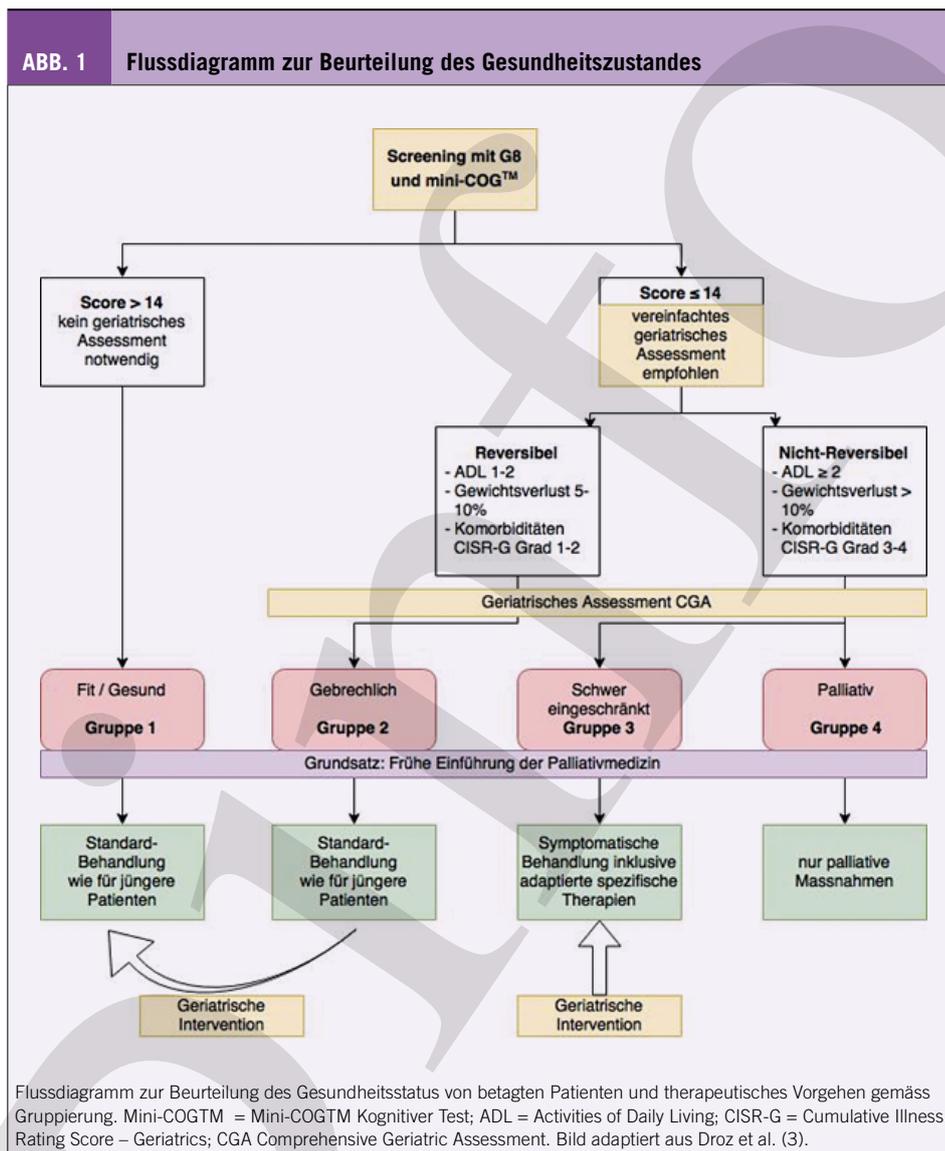
Fortgeschrittenes Prostatakarzinom Systemtherapien

Beim metastasierten Prostatakarzinom (mPCa) galt lange Zeit die ADT als Therapie der Wahl. Die Resultate mehrerer grosser Phase III Studien zeigten jedoch, dass beim mPCa die Kombination von ADT mit Docetaxel (Chemotherapie) oder mit Abirateron Acetat (Hormontherapie) zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Die Kombinationstherapie wird als neuer Standard zur Behandlung von Patienten mit kastrations-naiven mPCa angesehen, wenn diese fit genug sind für diese zusätzliche Therapie. Abiraterone hat in dieser Situation aber noch keine Zulassung in der Schweiz. Beide zusätzlichen Therapie-Optionen haben relevante Nebenwirkungen und gerade bei älteren Patienten muss sorgfältig abgewogen werden, ob die zusätzlichen Nebenwirkungen vertretbar sind.

Beim kastrationsresistenten metastasierten PCa (mCRPC) bestehen seit einigen Jahren verschiedene Therapie-Optionen mit nachgewiesenem Überlebensvorteil und Verbesserung der Lebensqualität. Zur Auswahl stehen die neuen Hormontherapien Enzalutamid oder Abirateron. Auch stehen zwei etablierte Chemotherapie Optionen (Docetaxel, Cabazitaxel) zur Verfügung. Für Patienten

mit symptomatischen Knochenmetastasen und bei fehlenden viszeralen Metastasen kann Radium-223, eine Radionuklid Therapie eingesetzt werden. Es gilt hier die verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit ihren Nebenwirkungsspektren dem Gesundheitszustand des Patienten gegenüber zu stellen und die Therapie Optionen möglichst sinnvoll und effizient in der Sequenz einzusetzen.

Die aktuell geltende Meinung bezüglich Prostatakarzinom im Alter kann auf Folgendes zusammengefasst werden: Vor jeder Diagnostik und Therapie sollte eine Evaluation des Gesund-



TAB. 2 D'Amico-Klassifikation zur Einschätzung der biologischen Aggressivität eines Prostatakarzinoms und der frühzeitigen Metastasierung (5)

Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko
PSA ≤ 10ng/ml	PSA > 10ng/ml - 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
und Gleason Score < 7 (ISUP 1)	oder Gleason Score 7 (ISUP 2 & 3)	oder Gleason-Score ≥ 8 (ISUP 4 & 5)
und cT ≤ 2a	oder cT 2b	oder cT 2c

heitszustandes des Patienten durchgeführt werden. Bei gesunden Männern oder solchen mit reversiblen Problemen kann dann, unabhängig von ihrem Alter nach den generell gültigen Behandlungsstandards vorgegangen werden. Abschliessend gilt hier aber sicher, dass mit fortschreitendem Alter, insbesondere bei Patienten über 75 Jahren eine Therapie genau gegen ihre Risiken abgewogen werden sollte.

Dipl. Arzt Pascal Viktorin

Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
pascal.viktorin@kssg.ch

PD Dr. med. Aurelius Omlin

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid

Klinik für Urologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-57.
2. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
3. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017;72(4):521-31.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29.
6. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol*. 2015;67(1):157-64.

Take-Home Message

- ◆ Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes.
- ◆ Der Einsatz von Diagnostik und Therapien sollte sich weniger auf das Alter eines Patienten als auf seine Lebenserwartung stützen.
- ◆ Zur Einschätzung der Lebenserwartung stehen Screening-Tools zur Verfügung, worunter primär das G8-Screening Tool empfohlen wird.
- ◆ Die EAU-Guidelines teilen Patienten nach dem G8-Screening in 4 Gruppen ein.
- ◆ Bei gesunden Männern oder solchen mit reversiblen Problemen kann unabhängig von ihrem Alter nach den generell gültigen Behandlungsstandards vorgegangen werden.

Message à retenir

- ◆ Le carcinome de la prostate est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme.
- ◆ Le maniement du diagnostic et des thérapies devrait être basé moins sur l'âge que sur l'espérance de vie du patient.
- ◆ Pour estimer l'espérance de vie, des outils de dépistage sont disponibles, parmi lesquels l'outil de dépistage du G8 est principalement recommandé.
- ◆ Les lignes directrices de l'EAU divisent les patients en quatre groupes selon le dépistage du G8.
- ◆ Les hommes en bonne santé ou ayant des problèmes réversibles peuvent être traités selon les normes de traitement généralement acceptées, quel que soit leur âge.