

Schlaglicht: Urologie

Prostatakarzinom – noch mehr Wege führen nach Rom

Von der Präzisionsmedizin zur fokalen Tumorablation – Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms sind einem ständigen Fortschritt unterworfen. Was erwartet unsere Patienten in näherer Zukunft?

Stefan Bähler^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Beat Roth^b; Prof. Dr. med. Daniel Eberli^c; Prof. Dr. med. George N. Thalmann^a

^a Universitätsklinik für Urologie, Inselspital, Bern; ^b Service d'urologie, Centre universitaire hospitalier vaudois (CHUV), Lausanne; ^c Universitätsklinik für Urologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache des Mannes. Fortschritte in Früherkennung, Diagnostik und Therapie kommen daher einer grossen Patientengruppe zugute. In diesem Artikel möchten wir, die Schweizerische Gesellschaft für Urologie (SGU), den Stand der Früherkennung, aktuelle wie auch am nahen Horizont befindliche Behandlungsmöglichkeiten beleuchten.

Stand der Früherkennung – «choosing wisely»

Die Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) als Serummarker hat die Diagnostik des Prostatakarzinoms massgeblich verändert. Nach wie vor wird der Nutzen als Screening-Tool kontrovers diskutiert. Einerseits konnten randomisierte Daten in mancher Hinsicht eine Senkung der Prostatakarzinom-bedingten Mortalität zeigen, andererseits besteht dadurch ein hohes Risiko für Überdiagnose und konsekutive Übertherapie [1, 2]. Die Empfehlungen der «European Association of Urology» (EAU) beruhen daher auf einer individualisierten Prostatakarzinom-Früherkennung. Die initiale Risikobeurteilung besteht aus digital-rektaler Untersuchung (DRU) und Bestimmung des PSA. Dies wird Männern ab 50 Jahren, Männern mit familiärer Belastung oder afrikanischer Abstammung ab 45 Jahren sowie Männern mit bekannter «breast cancer gene»-(*BRCA*)-2-Keimbahnmutation ab 40 Jahren

angeboten. Die Konsequenzen einer womöglich suspekten DRU und/oder eines erhöhten PSA müssen dem Mann vorgängig aufgezeigt werden. Die partizipative Entscheidungsfindung spielt hier eine wichtige Rolle. Letztere gewinnt besonders bei älteren und morbidem Patienten im Sinne eines «choosing wisely» an Bedeutung. Lebenserwartung und Allgemeinzustand beeinflussen die Entscheidungsfindung bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms stark, sodass grundsätzlich bei asymptomatischen Männern mit einer Lebenserwartung unter 10–15 Jahren eine Früherkennung nicht sinnvoll ist [3].

Neue Testmöglichkeiten – Einzug der Präzisionsmedizin

Das PSA ist ein organ-, jedoch nicht krebs-spezifischer Serummarker, sodass eine Erhöhung auch durch gutartige Prostatapathologien hervorgerufen werden kann. Aus der initialen Risikobeurteilung stellt sich die Frage, ob der Patient einer Prostatabiopsie zugeführt werden sollte. Oftmals kann hierfür keine pauschale Antwort gegeben werden, insbesondere bei unauffälliger DRU und mässig erhöhtem PSA. Multiparametrische Magnetresonanztomogramme (MRT) der Prostata und Risikorechner können hier zum Erhöhen der Indikation zur Biopsie beigezogen werden [4]. An dieser Stelle ist das Stockholm-3-Testmodell aus Schweden zu nennen, das unter Einbezug klinischer, biochemischer sowie genetischer Parameter ein Vorhersage-Tool für klinisch

signifikante Prostatakarzinome (Gleason ≥ 7) darstellen könnte. Besonders als Zusatztest bei Männern mit einem PSA ≥ 3 ng/ml könnte damit ein Drittel der Prostatabiopsien bei gleichbleibender Sensitivität im Vergleich zur alleinigen PSA-Messung vermieden werden [5].

Analog zum Brustkrebs gewinnt die Präzisionsmedizin in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zunehmend an Bedeutung. Keimbahnmutationen spezifischer DNA-Reparaturgene, zum Beispiel *BRCA 1* und *2*, sowie multipler DNA-Mismatch-Reparaturgene (MMR) sind mit einem höheren Risiko für Prostatakarzinome [6], für metastasiertes Tumorleiden [7] und mit vorzeitiger Sterblichkeit verbunden [8]. Die Identifikation dieser Risikogene können also nicht nur in der Früherkennung die Weichen für individualisierte Therapiestrategien, sondern auch für die Therapieplanung bei bereits bestätigter Diagnose stellen [9]. In diesem Hinblick werden bereits etliche gewebebasierte Genpanel-Analysen wie etwa der Oncotype DX Genomic Prostate Score[®] [10] angeboten, die ein Mass für Tumoraggressivität und Prognose liefern können. Besonders vielversprechend könnte dies in der Entscheidungsfindung im Bereich der Active Surveillance von Low- oder Favourable-intermediate-Risk-Prostatakarzinomen sein [11]. Auf der anderen Seite müssen die hohen Kosten, die von den Kassen in der Regel nicht übernommen werden, und die nicht immer gewährleistete Entscheidungshilfe berücksichtigt werden.

Am nahen operativen Horizont ...

Die Wandlung der operativen Therapie des Prostatakarzinoms stellt ein exzellentes Beispiel des stetigen medizinisch-technischen Fortschritts dar. Wurde dieses schwer erreichbare Beckenorgan vor 100 Jahren lediglich über einen perinealen Zugang erreicht, hat sich ab den 1940er Jahren die retropubische Prostatektomie bis in die 1990er Jahre etabliert [12]. Hiernach ging aus den ersten rein laparoskopischen Prostatektomien mit Einführung des Da Vinci Surgical System® die robotisch-assistierte Prostatektomie hervor, die in der operativen Urologie in den letzten beiden Jahrzehnten – trotz onkologischer und funktioneller Gleichwertigkeit, jedoch bei kürzeren Spitalaufenthalten und tieferem Blutverlust [13] – rasche Verbreitung gefunden hat. In den USA werden >75% aller Prostatektomien robotisch-assistiert durchgeführt [14]. Mit diesem Shift schreitet die Weiterentwicklung der Robotik unweigerlich voran, aktuell wird an verschiedenen Zentren das Da Vinci SP® Richtung Single-Port-Systeme eingeführt [15], aber auch verschiedene neuere Produkte kommen in den nächsten Jahren auf den Markt.

Die etablierten radikalen Therapieformen Prostatektomie und Strahlentherapie bergen ein relevantes Morbiditäts- und Übertherapierisiko. Immer mehr findet daher das Konzept der fokalen und somit selektiven ablativen Tumorthherapie Einzug in die Behandlung lokalisierter Prostatakarzinome mit Ziel einer schonenderen, wenngleich auch onkologisch gleichwertigen Therapiealternative. Obschon dieses Feld eine grosse Heterogenität von Therapiemodalitäten aufweist, können sie grob in thermale wie beispielsweise den High-intensity Focused Ultrasound (HIFU), die Laser-gestützte Therapie oder die Kryotherapie sowie in nicht thermale Ablationstechniken wie die irreversible Elektroporation (IRE) mit dem NanoKnife unterteilt werden, die alle den Tumorzellenuntergang zum Ziel haben. Die aktuelle Literatur zeigt für HIFU und Kryotherapie eine gute Ablation des Tumorgewebes und eine tiefe Rate von Salvage-Therapien [16]. Die anderen ablativen Therapien müssen noch als experimentell angesehen und sollten nur in prospektiven Studien durchgeführt werden. Aufgrund fehlender verlässlicher Vergleichs- und Langzeitdaten zu den Standardtherapien fanden sie bisher keinen festen Einzug in die Guidelines. Einige könnten jedoch als valable Alternativen zur Behandlung von lokalisierten Low- bis Intermediate-Risk-Prostatakarzinomen aufkommen [17].

Medikamente und Theranostik

Im Gegensatz zum letzten Jahrhundert, wo neben chemischer und chirurgischer Kastration

kaum Therapien für metastasierte Prostatakarzinome existierten, stehen uns nun – im Sinne der personalisierten Medizin – Zweitlinienhormon-, Chemo- und Targeted-Therapien zur Verfügung. Hinzu gesellt sich die nuklearmedizinische Theranostik, wobei die Prostata-spezifische-Membranantigen-Positronenemissions-Computertomographie (PSMA-PET/CT) nicht nur zum Staging, sondern auch zur Therapie genutzt wird.

Diskussion

Unser Arsenal zur Detektion und Behandlung des Prostatakarzinoms vergrössert sich weiter; die Präzisionsmedizin gibt uns Instrumente zur individuellen massgeschneiderten Entscheidungsfindung, die Weiterentwicklung der Roboter- und besonders der Einzug fokaler Therapiesysteme neue operative Ansätze. Auch für fortgeschrittene Tumorleiden sind wir fortlaufend breiter aufgestellt.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. George N. Thalmann
Klinikdirektor und Chefarzt
Universitätsklinik für Urologie
Inselspital
Freiburgstrasse 41c
CH-3010 Bern
george.thalmann[at]insel.ch

Disclosure Statement

BR hat deklariert, von der Fondation Leenaards einen Grant für den UROPOT-Trial sowie einen Zuschuss von Janssen für die Teilnahme am EAU 2023 bzw. Reisekosten erhalten zu haben; er ist zudem Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie. DE hat angegeben, Grants von der Novartis Foundation, der Alfred und Anneliese Sutter-Stötnner Stiftung, der Dr. Angela Reiffer-Stiftung, der Lotte und Adolf Hotz-Sprenger Stiftung, der Julius-Müller-Stiftung, der Max und Hedwig Niederauer-Stiftung, von Astellas, Meddiscorery sowie dem Schweizerischen Nationalfonds erhalten zu haben; zudem Vortragshonorare vom FomF (Forum für medizinische Fortbildung), von der Taiwan Urological Association, Janssen Cilag AG, Intuitive Surgical und Debiopharm, Zuschüsse für die Teilnahme an Kongressen bzw. Reisekosten von Bayer, Zuschüsse für die Teilnahme an Data Safety Monitoring oder Advisory Boards von Myriad, Bayer (Schweiz) AG, Janssen Cilag AG, Astellas Pharma AG, Intuitive Surgical; weiter ist er Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie und Stiftungsrat der C. E. Alken-Stiftung; ausserdem gibt er Aktien/Aktienoptionen von MUVON Therapeutics und ONtrack Diagnostics an. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Ilıc D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(1):CD004720.
- 2 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009 26;360(13):1320-8.
- 3 European Association of Urology [Internet]. Mottet N, Cornford P, van der Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOP Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. c2023

- [cited 2022 Nov 01]. Available <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation> 4 <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>; <http://myprostatecancer-risk.com/>
- 5 Ström P, Nordström T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. Eur Urol. 2018;74(2):204–10.
 - 6 Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al.; Cancer Research UK/British Prostate Group UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. Am J Hum Genet. 2003;72(1):1–12.
 - 7 Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(5):443–53.
 - 8 Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. Eur Urol. 2017;71(5):740–7.
 - 9 Mark JR, McDougall C, Giri VN. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. Urol Clin North Am. 2021;48(3):311–22.
 - 10 <https://www.exactsciences.com/newsroom/press-releases/exact-sciences-to-present-new-oncotype-dx-genomic-prostate-score-test-data-at-the-2021-aaa-meeting>
 - 11 Duffy, Michael J. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2020;58(3):326–39.
 - 12 Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. Die Geschichte der Prostatektomie - Von den Anfängen bis DaVinci [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. Aktuelle Urol. 2012;43(4):228–30. German.
 - 13 Ilıc D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD009625.
 - 14 Fantus RJ, Cohen A, Riedinger CB, Kuchta K, Wang CH, Yoo K, Park S. Facility-level analysis of robot utilization across disciplines in the National Cancer Database. J Robot Surg. 2019;13:293–9.
 - 15 Lai A, Dobbs RW, Talamini S, Halgrimson WR, Wilson JO, Vigneswaran HT, Crivellaro S. Single port robotic radical prostatectomy: a systematic review. Transl Androl Urol. 2020;9(2):898–905.
 - 16 Reddy D, Peters M, Shah TT, van Son M, Tanaka MB, Huber PM, et al. Cancer Control Outcomes Following Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound in 1379 Men with Nonmetastatic Prostate Cancer: A Multi-institute 15-year Experience. Eur Urol. 2022;81(4):407–13.
 - 17 Pellegrino A, Cirulli GO, Mazzone E, Barletta F, Scuderi S, de Angelis M, et al. Focal therapy for prostate cancer: what is really needed to move from investigational to valid therapeutic alternative? A narrative review. Ann Transl Med. 2022;10(13):755.



Stefan Bähler, dipl. Arzt
Universitätsklinik für Urologie,
Inselspital, Bern