

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Verlauf des lokoregionären
Prostatakarzinoms unter
Diätveränderung und
Nahrungsmittelergänzung:
Longitudinale Beobachtung über mehr
als 3 Jahre**

Schlarp OM, Hübner WA

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2006; 13 (3)*

(Ausgabe für Österreich), 11-15

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2006; 13 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 11-15

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2006; 13 (3)

(Ausgabe für Deutschland), 6-8

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Verlauf des lokoregionären Prostatakarzinoms unter Diätveränderung und Nahrungsmittelergänzung: Longitudinale Beobachtung über mehr als 3 Jahre

O. M. Schlarp, W. A. Hübner

Einleitung: Auftreten und Verlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird durch Diätveränderungen beeinflusst. Wir haben untersucht, ob durch Veränderung der Diätgewohnheiten und Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln (Active Surveillance) der klinische Verlauf des Karzinoms beeinflusst oder eine radikale Behandlung aufgeschoben oder gar vermieden werden kann. **Material und Methode:** Wir verfolgten den klinischen Verlauf und die PSA-Werte von 13 Patienten mit einem stanzbiologisch verifizierten organbegrenzten Prostatakarzinom. Allen Patienten mit einem T-Stadium < 3 mit einem PSA < 10 ng/ml und einem Gleasonscore < 7 wurde eine Active Surveillance-Strategie mit zusätzlichen Diätempfehlungen und Nahrungsergänzungsmitteln anstelle einer radikalen Prostatektomie offeriert. Alle Patienten erhielten hierfür täglich als Nahrungsmittelergänzung eine Mischung an Radikalfängern (Karotinoide, Selen, Flavonoide, Vit. A, E und Phytoöstrogene). Alle Patienten wurden routinemäßig einmal pro Jahr mindestens 8-fach biopsiert. PSA-Werte und eine rektale Untersuchung wurde alle drei Monate durchgeführt. Eine radikale Prostatektomie wurde im Falle eines zweimaligen konsekutiven PSA-Anstieges und/oder eines suspekten Tastbefundes und/oder einer Ausdehnung der Anzahl positiver Stanzungen bei wiederholten Biopsien durchgeführt. **Resultate:** Wir überschaun nun median 21 Monate (5–90) einer Active Surveillance-Strategie bei 13 Männern (medianes Alter: 65). Bei 3 Männern führte ein konsekutiver PSA-Anstieg zur Planung einer radikalen Prostatektomie (1 Patient verstarb vor der Operation an einer intrazerebralen Blutung, einer verweigerte den Eingriff). Beim verbliebenen Patienten führten wir 14 Monaten nach Diagnosestellung eine Schrittrand-negative Prostatektomie eines pT2c-Gleason-6-Tumors durch (PSA 0 ng/ml frei nach 11 Monaten Follow-up). Von allen Patienten, die initial maximal bis zu 2 positive Gewebeproben hatten, konnte bei 38 % in den Kontrollbiopsien kein Tumor mehr nachgewiesen werden, bei 46 % blieb die Anzahl der positiven Biopsien gleich. Keiner der Patienten ist bis jetzt klinisch apparent geworden. **Konklusion:** Eine diätetische Unterstützung (Active Surveillance) kann den klinischen Verlauf des organbegrenzten Karzinoms günstig beeinflussen. Diese Therapieoption kann Patienten in Hinblick auf eine Lebensqualitätsorientierte Lebenserwartung auch von mehr als 10 Jahren angeboten werden. Voraussetzung ist ein strenger Follow-up und eine entsprechende Compliance.

Introduction: Onset and clinical course of localized prostate cancer is influenced by changing the dietary habits. We investigated if such a change and the intake of nutritional supplements (Active Surveillance) can influence the clinical course of a localized prostate cancer and a radical treatment can be delayed or even avoided. **Material and methods:** We followed the clinical course and the PSA changes of 13 patients with a localized biopsy proved prostate cancer. An Active Surveillance Strategy was offered to all men with a clinical stage < T3, a PSA < 10 ng/ml with a Gleasonscore < 7 instead of immediate radical therapy. All patients therefore received daily substitution with radical scavengers (Carotenoids, Selen, Flavonoids, Vitamins A, E, and Phytoestrogens). In all patients annual at least octant prostate biopsies were routinely taken. PSA level and rectal examination was performed every 3 months. In case of PSA level raises in two consecutive tests and/or a suspect rectal finding, and/or an increase in positive cores at repeated biopsies a radical therapy was commenced. **Results:** We now overview median 21 months (5–90) of active surveillance strategy in 13 men (median age 65). Because of a consecutive increase in PSA levels 3 patients were scheduled for radical prostatectomy (1 patient died before surgery of intracerebral haemorrhage, one denied invasive treatment). In the remaining patient we performed radical prostatectomy after 11 months of active surveillance (pT2c, Gleason 6, free of positive margins, PSA level 0 ng/ml after 11 months follow-up). Of all patients with an initial maximum 2 positive cores, in 38 % no tumor was detected at the repeated biopsies, in 46 % the tumor volume remained the same. No patient became clinically apparent until now. **Conclusion:** A dietary support (Active surveillance) can positively influence the clinical course of a localized prostate cancer. This option of therapy can be offered also to patients in respect to a quality of life respecting life expectancy of more than 10 years. The assumption is a strict follow-up and adequate compliance. *J Urol Urogynäkol* 2006; 13 (3): 11–15.

Die maligne Erkrankung der Prostata stellt die häufigste Krebsart des Mannes dar. Aufgrund der Zunahme der Inzidenz in den letzten Jahren ist Prostatakrebs heutzutage ein substantielles und finanzielles Problem für die öffentliche Gesundheit industrieller Nationen wie der Europäischen Union [1]. Bezüglich des Auftretens gibt es regional eine große Schwankungsbreite. China und Japan haben die niedrigsten Prostatakrebsraten der Welt, das entspricht ca. einem Achtel bis zu einem Zwanzigstel der Rate in den USA [2]. Gerade durch die Einführung des PSA-Wertes kam es zu einer Zunahme der Frühdetektion an Karzinomen. In der Folge konnte durch dieses PSA-Screening eine Reduktion der Mortalität erreicht werden [3]. Patienten, die wegen therapieresistenter metastasenbedingter Knochenschmerzen im Bereich der WS erstmalig diagnostiziert werden, gehören heute einer absoluten Seltenheit an. Stattdessen haben wir es immer öfter mit kleinvolumigen Tu-

moren in der Frühphase zu tun. Generell wird die Zeit zwischen der Früherkennung eines organbegrenzten, inapparenten Tumors bis zur klinischen Detektierbarkeit mit einer Latenzzeit von 10 Jahren angegeben [4].

Das Risiko, ein Karzinom bereits in jungen Jahren zu erleiden, ist allerdings niedrig. Wir wissen aus Autopsiestudien, daß 27 % in der 4. und 34 % in der 5. Dekade asymptotische Herde eines kleinen, nicht signifikanten Prostatakarzinoms aufweisen. Diese sind meist gut differenzierte Karzinome, die zu 80 % in der peripheren Zone und zu 20 % im Bereich der Transitionalzone wachsen [5]. Noch ungeklärt ist die Antwort auf die Frage, was einen klinisch inapparenten Tumor veranlaßt, einen progredienten Verlauf zu nehmen. Da es Prostatakarzinome gibt, die über lange Jahre keine Zeichen einer Progression zeigen, ist man gerade in den skandinavischen Ländern teilweise dazu übergegangen, Patienten die Nebenwirkungen einer Radikaloperation primär zu ersparen und eine „Watchful Waiting“-Strategie anzubieten. Ein wesentlicher Faktor für diese Therapieentscheidung ist auch die Lebensqualität, welche in dieser Patientenpopulation der kreisfreien Gesamtpopulation entspricht [6].

Aus der Urologischen Abteilung, Humanis Klinikum Niederösterreich
Korrespondenzadresse: OA Dr. Oliver Schlarp, Urologische Abteilung, Humanis-Klinikum, A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5, E-mail: oliver.schlarp@mac.com

Bei der Beeinflussung des klinischen Verlaufes einer malignen Prostataerkrankung konnte herausgefunden werden, daß Diätveränderungen und/oder Nahrungsergänzungsmittelaufnahme ein günstigeres Risikoprofil bringen [7]. Weitgehend unbekannt ist allerdings, wie sich der klinische Verlauf eines kleinherdigen Karzinoms unter einer Substitutionstherapie mit Nahrungsergänzungsmitteln gestaltet und ob eine radikale Therapie in solchen Fällen unmittelbar nötig ist, oder eine verzögerte Intervention negative onkologische Auswirkungen hat.

Material und Methode

Dreizehn Patienten haben sich nach der histologisch und klinisch gesicherten Diagnose eines organbegrenzten Small-focus-Prostatakarzinoms für eine Active Surveillance-Strategie entschieden. Einschlusskriterien dafür waren ein klinisches Stadium < T3, ein PSA-Wert < 10 ng/ml (> 10 ng/ml nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten), normale AP (Alkalische Phosphatase) im Serum, Fehlen jeglichen Verdachtes auf Sekundaria bzw. ein negatives Knochenszintigramm. Im Rahmen der Active Surveillance-Strategie wurden regelmäßige PSA-Bestimmungen und jährliche Prostatabiopsien (mind. Standard-Oktantenbiopsie) bei allen Patienten durchgeführt. Als Antioxidativum bekamen die Patienten neben einer allgemeinen Tumordiät Empfehlung [8] ein Multivitaminpräparat, kombiniert mit Selen und Isoflavonen (Prostavital™, Androflavon™) zur täglichen Einnahme verschrieben. Wir berichten sowohl über den klinischen Verlauf, als auch über die PSA-Veränderungen unter dieser Therapie. Evaluiert wurden im einzelnen die PSA-Doubling-time (PSA DT), die PSA-Velocity, und der PSA-Slope. Im Falle einer Verschlechterung der lokalen Tumorsituation (Zunahme der positiven Stanzungen, eine Verschlechterung des Gleasonscores oder der konsekutive Anstieg des PSA-Wertes im Verlauf) wurde die Therapieänderung zu einer radikalen Behandlung mit allen Patienten vereinbart. Im Falle einer durchgeführten Bestrahlung oder radikalen Prostatektomie wurde der Patient hinsichtlich Radikalität der Operation und des weiteren Verlaufes beobachtet.

Resultate

13 Patienten (mittleres Alter 65) haben einen medianen Follow-up von 21 Monaten (5–90) an Active Surveillance-Strategie. Bei allen Studienteilnehmern haben Bedenken hinsichtlich einer eventuellen negativen Beeinflussung ihrer intakten sexuellen Aktivität den größten Ausschlag für diese Therapieentscheidung von seiten der Patienten gespielt. Bei einer medianen Anzahl an Stanzungen von 8 (6–12) waren median 1 (1–2) positiv. Eine Aufstellung der klinischen Tumorcharakteristika zeigt Tabelle 1. Bei den regelmäßigen Kontrollbiopsien (mediane Stanzenzahl 8, Range 6–14) erhöhte sich die Zahl der positiven Stanzungen nur bei zwei Patienten, bei sechs blieb sie unverändert und bei fünf konnte kein Tumor mehr nachgewiesen werden.

Die PSA-Werte blieben bei 4 (30 %) Patienten im Verlauf auf gleichem Niveau stabil, bei 2 (15 %) kam es zu einer stetigen Zunahme und bei den übrigen 7 (55 %) zu einem Abfall. Eine Aufstellung der PSA-DT (Median –2,4 Jahre, Range –34,2–16,4) sowie der Velocity (Median 0 ng/ml/Jahr, Range –144,2–0,2) und des Slopes (Median –0,1, Range –0,9–0,2) zeigen die Abbildungen 1 bis 3. Drei Patienten (25 %) zeigten einen positiven PSA-Slope, ein Patient (Nr. 3) wurde nach 14 Monaten radikal prostatektomiert. Der histologische Befund des Prostatektomiepräpa-

Tabelle 1: Liste des Patientenstatus

Pat	Alter	Monate Surveillance	Anzahl Stanzungen/pos	PSA z. Zt. Diagnose	PSA zuletzt	Stadium/ Gleason
1	63	21	12/ 1	3,5	2,6	T1c/ 4
2	60	78	6/ 1	6,27	6,3	T1c/ 6
3	56	14	7/ 1	2,25	3,6	T1c/ 6
4	76	39	12/ 1	2,80	2,7	T1c/ 4
5	65	90	6/ 2	7	5,6	T1c/ 3
6	68	54	8/ 1	9,6	14,9*	T1c/ 3
7	43	48	11/ 1	10,0	0,6	T1c/ 6
8	83	21	6/ 2	6,1	5,8	T2a/ 6
9	77	10	12/ 1	14,5*	13,42	T1c/ 5
10	62	21	8/ 1	2,9	3,1*	T1c/ 6
11	65	15	8/ 1	0,4	0,3	T1c/ 6
12	66	5	8/ 1	15	10	T1c/ 6
13	74	12	8/ 1	1	0,8	T2a/ 4

*Ausdrücklicher Wunsch des Patienten und Ablehnung der Radikaltherapie.
+ Patient verstarb vor der geplanten Operation an intrazerebraler Blutung.

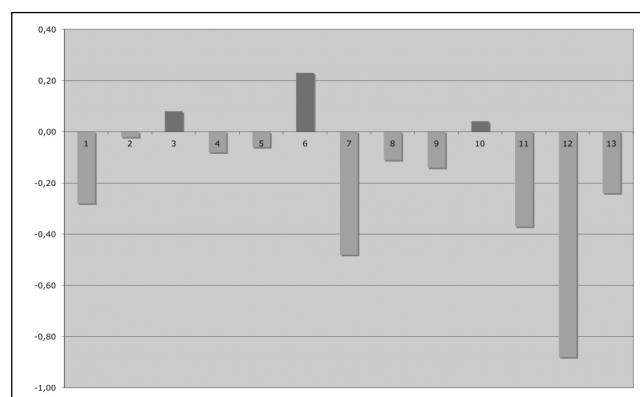


Abbildung 1: PSA-Doubling-time (PSA-DT) in Jahren

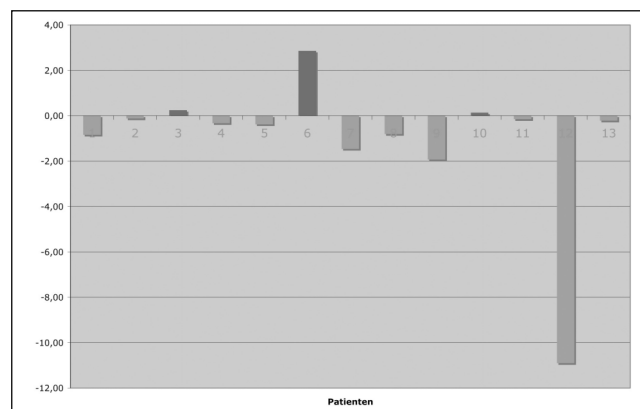


Abbildung 2: PSA-Velocity ng/ml/Jahr

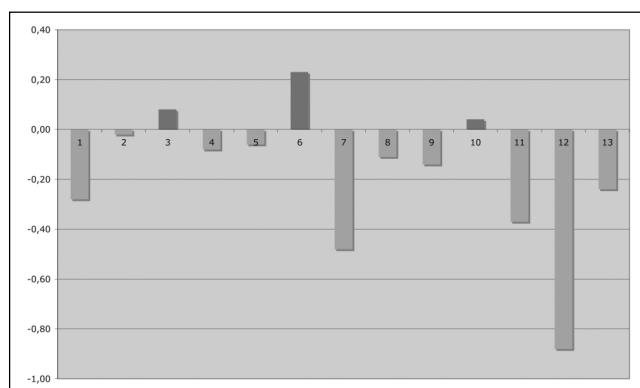


Abbildung 3: PSA-Slope

rates ergab ein Adenokarzinom pT2c, Gleason 6, Schnitt- rand negativ. Bis zum heutigen Tag zeigte dieser Patient ein PSA von 0,0 ng/ml bei einem Follow-up von 11 Monaten. Ein Patient (Nr. 6) verstarb vor der geplanten Operation unerwartet an einer intrazerebralen Blutung, der dritte Patient (Nr. 10) zeigte bei einem Follow-up von 21 Monaten zuletzt ein PSA von 3,1 (Ausgangswert 2,9 ng/ml), und verweigert bis jetzt eine Radikaloperation. Keiner der Patienten ist bis jetzt klinisch auffällig geworden.

Diskussion

Eine Watchful Waiting-Strategie wird generell für Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren empfohlen [9]. Insgesamt beträgt das 5-Jahres-spezifische Überleben 98,6 %, das höchste Risiko haben dabei die Patienten mit ungünstigen Tumorcharakteristiken, wie einem Gleasonscore > oder gleich 7. Zietman et al. zeigte bei 199 Patienten, daß das Risiko einer Intervention während einer Watchful Waiting-Strategie 44 % beträgt, welches mit Fortdauer der Beobachtungszeit auf 50 % nach 6,2 Jahren ansteigt [10]. Allerdings beinhaltete dieses Patientenkollektiv einen Anteil von 17 % an Hochrisikopatienten, die einen Gleasonscore von 7 und mehr hatten. Das generelle Risiko, an einem lokalisierten Prostatakrebs zu versterben, ist dagegen gering [11]. Die Frage, ob ein palpabler Tumor auch bei einer Lebenserwartung von länger als 10 Jahren einer Watchful Waiting-Strategie zugeführt werden sollte, wird kontrovers behandelt, nicht zuletzt, weil die mediane Zeit bis zum Eintreten eines klinischen Progresses 6,5 Jahre und bis zum Eintritt einer therapeutischen Intervention 9 Jahre bei T2-Tumoren dauert [12].

In unserem eigenen Studienkollektiv war es bei 3 Patienten notwendig, zu intervenieren. Der einzige Patient, der bis jetzt radikal prostatektomiert wurde, ist zwar aus onkologischer Sicht geheilt (pT2c, Gleason 6, Adenokarzinom, R0, ohne PSA-Rezidiv), in allgemeiner Hinsicht aber aufgrund der postoperativ bestehenden, nur auf eine SKAT-Therapie ansprechenden erektilen Dysfunktion hinsichtlich seiner Lebensqualität subjektiv beeinträchtigt. Der 2. Patient ist vor der definitiven Operation unerwartet an einer Hirnblutung bei uns verstorben. Der letzte Patient, der einen kontinuierlichen Anstieg des PSA-Wertes (wenn auch nur marginal, bei einem letzten PSA von 3,1 ng/ml) zeigt, wünscht derzeit keine invasive Therapie.

Der Hauptkritikpunkt an allen reinen Watchful Waiting-Studien ist der kurze Follow-up. Über Langzeitdaten gibt es nur wenig Information. Johannsson et al. konnte 2004 zeigen, daß bei einer Observationszeit von 21 Jahren bei lokalisierten Tumoren das progressionsfreie Intervall 15 Jahre stabil bleiben kann und danach auf 36 % (von initial 45 %) abfällt. Ebenso verändert sich das metastasenfrem Überleben von 76,9 % auf 51,2 %, das prostatakrebs-spezifische Überleben von 78,7 % auf 54,4 %, was eine Steigerung der Mortalitätsrate von 15 pro 1000 auf 44 pro 1000 bei einem 15-jährigen Follow-up bewirkt [13]. Die Hoffnungen, daß eine Watchful Waiting-Strategie eine radikale Therapie im Falle eines lokalisierten Prostatakarzinoms ersetzen kann, haben sich also nicht bestätigt, allerdings wurde in vielen Studien ein heterogenes Patientenkollektiv, das heißt nicht nur hoch differenzierte Karzinome, evaluiert [14].

Die Schwierigkeit für den behandelnden Urologen besteht daher in der Entscheidung, ob und bei wem eine Active

Surveillance-Strategie in Frage kommt. Zur Beantwortung der Frage, welche Risikofaktoren für eine mögliche rasche Progression vorhanden sind, die gegen eine solche Therapie sprechen, gibt es mehrere Hilfsmittel. Die Partin-Nomogramme konnten zeigen, daß der PSA-Wert, das klinische Stadium und der Gleasonscore ausreichen, um die Überlebenswahrscheinlichkeit anzugeben [15]. Wir haben in unserem Patientenkollektiv eine Watchful Waiting-Strategie primär nur den Patienten angeboten, die ein PSA < 10 ng/ml, einen Gleasonscore kleiner oder gleich 6 und ein klinisches Stadium < T3 hatten. Diese obigen Parameter scheinen auch für die Vorhersage des krankheitsspezifischen Überlebens nach einer radikalen Prostatektomie eine Rolle zu spielen [16]. Bei primär höheren Werten des PSA wurde nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten oder bei Verweigerung einer radikalen Therapie eine solche Strategie vereinbart.

Ein weiterer wichtiger Verlaufsparemeter ist die PSA-Velocity. Eine Velocity > 2 ng/ml bringt ein signifikant kürzeres Überleben. Ein steigender PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose sowie eine niedrige Differenzierung des Karzinoms (Gleason > 8) hatte nach D'Amico bei T2-Tumoren eine schlechtere Prognose [16]. Ein PSA-Wert < 10 ng/ml scheint auch bei primär durch externe Strahlentherapie behandelte Prostatakarzinompatienten eine günstigere Prognose zu haben. Die krebspezifische Todesrate beträgt in diesem Fall 22 % 5 Jahre nach einem PSA-Rezidiv [17]. Eine PSA-Grenze von 10 ng/ml wurde von 3 (23 %) unserer Studienpatienten überschritten. Aus dem konsekutiven Verlauf der PSA-Werte wurde die PSA-Doubling-time (PSA-DT) und die PSA-Velocity bei unseren Patienten berechnet. Eine PSA-DT von mehr als 2 Jahren scheint gute 8-Jahresüberlebensdaten liefern zu können. Klotz konnte 2004 ein 8-Jahres krankheitsspezifisches Überleben von 99 % dieser PSA-DT nachweisen [18]. In unserem gesamten Kollektiv lag sie bei weitem über dieser Grenze. Auch De Vries hatte eine ähnlich hohe PSA-DT in seinem Krankengut (min. 11,6 Jahre) bei einem Follow-up von 8 Jahren [19], allerdings wurden in diesem Kollektiv von 201 Patienten nur 16 (8 %) davon regelmäßig biopsiert. In unserem Kollektiv hingegen galt als Einschlußkriterium die Bereitschaft zu jährlichen Biopsien. Eine entsprechende Compliance des Patienten ist für ein solches Vorgehen eine Grundvoraussetzung. Eine Veränderung der PSA-DT auf unter 2 Jahre scheint ein Zeichen auf einen progressiven Verlauf zu sein, da in diesem Fall die 4-Jahres progressionsfreie Wahrscheinlichkeit auf 67 % sinkt [20]. Keiner unserer Patienten hatte eine solch niedrige PSA-DT, trotzdem wurde drei Patienten auf Grund konstanter PSA-Anstiege über sechs Monate eine weiterführende Therapie empfohlen (1 Patient verstarb vor der geplanten Operation und einer verweigerte den Eingriff).

Kritiker der Watchful Waiting-Strategie führen an, daß durch die Verzögerung der radikalen Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose heilbare Tumoren möglicherweise einen ungünstigen onkologischen Verlauf mit reduzierter Lebenserwartung bedingen. Dagegen stellten Khan et al. 2004 fest, daß eine verspätete radikale Therapie keinen negativen Effekt auf das onkologische Ergebnis hat [21]. Auch wir konnten im bisher einzigen Fall einer durchgeführten Prostatektomie keinen Unterschied zu einer sofortigen radikalen Therapie bemerken. Was die Ergebnisse der regelmäßig durchgeführten Prostatabiopsien betrifft, war die Anzahl der positiven Stenzen in unserem Patientenkollektiv immer kleiner oder gleich 3, wobei wir auch bei den Rebiopsien eine Zunahme der Anzahl positiven Stan-

zen nur bei einem Patienten (der später radikal prostatektomiert wurde) feststellen mußten. Eine Verschlechterung des Gleasonscores wurde bei niemandem gesehen. Bei fünf Patienten (38 %) wurde in den Kontrollbiopsien kein Tumor (2 High-grade PIN) mehr nachgewiesen.

Seit vielen Jahren ist bekannt, daß Diätveränderungen einen positiven Effekt sowohl auf die Prävention als auch die Begleittherapie eines Prostatakarzinoms haben. Diese Tatsache wird auch unterstrichen durch die regionalen Unterschiede der Inzidenz des Prostatakarzinoms, die durch unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten bedingt sind. So verändert sich die Inzidenz auf ein regionales Niveau, wenn Patienten auswandern und die lokalen Ernährungsgewohnheiten annehmen [22]. Der hohe Sojaverbrauch in den asiatischen Ländern scheint auch einen positiven Effekt auf die Prostatakrebssterblichkeit zu haben [23]. Neben Soja spielen allerdings auch Lycopene, Alpha-tocopherol, Selen, Beta-Karotin und Vitamin A eine wesentliche Rolle in der positiven Beeinflussung des Verlaufes eines Prostatakarzinoms. Viele dieser Studien konnten allerdings nur im Tierversuch antioxidative Eigenschaften nachweisen [24–26].

Die Einnahme von Selen und Vitamin E zur Krebsprävention wurde in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie 2001 untersucht. Es konnte eine positive Beeinflussung des Risikos, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, nachgewiesen werden [27]. Die Senkung des Risikos liegt um die 50 % [28]. Obwohl Prostatakarzinomgewebe eine niedrigere Konzentration an Retinolsäure als normales Gewebe hat [29], bewirkt die Substitution mit Vitamin A nur in 15 % der Fälle ein Ansprechen mit einem PSA-Abfall von mehr als 50 %. Bei Metastasen konnte ebenso kein positiv beeinflussender Effekt nachgewiesen werden [30]. Ein weiteres Problem bei der Bewertung solcher Studien spielt die Compliance der Patienten, da es keine Kontrollmechanismen über die regelmäßige Einnahme der Medikation gibt.

Für die endgültige Beantwortung der Frage, ob sich der Verlauf des lokalen Small-focus-Karzinoms unter einer solchen Substitutionstherapie positiv verändert, ist das Patientenkollektiv sicherlich zu klein und der Follow-up hierfür zu kurz. Aus den Ergebnissen unserer Daten kann allerdings geschlossen werden, daß es möglich ist, bei entsprechender Compliance des Patienten und einem genauen Follow-up eine Gruppe zu identifizieren, die ein hohes Risiko hat, einen progredienten Verlauf zu nehmen und in der Folge besser einer radikalen Therapie zuzuführen ist. Im Gegensatz zu bisherigen Studien über Watchful Waiting haben wir bei unseren Patienten eine zusätzliche antioxidative Therapie angewandt, um herauszufinden, ob durch diese zusätzliche Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln eine Verzögerung oder gar der Verzicht einer definitiven Therapie erreicht werden kann. Die von uns erhobenen Daten spiegeln eher einen klinischen Erfahrungsbericht ohne Anspruch auf die Aussagekraft einer prospektiv randomisierten Studie wider.

Es entstand bei uns der subjektive Eindruck einer Verbesserung der Lebensqualität unter dieser Active Surveillance-Therapie, wenngleich wir dies nicht mit entsprechenden Fragebögen untersucht haben. Der Hauptfaktor, warum sich Patienten für diese Form der Therapie entschieden haben, war die Angst vor einer etwaigen Verschlechterung der Erektionsfähigkeit nach einer Radikalbehandlung, da

alle Patienten in unserem Kollektiv noch sexuell aktiv waren. Die PSA-DT in Kombination mit jährlichen Prostatabiopsien scheint ein derzeit ausreichender Marker zur Observation der Tumorsituation zu sein.

Wir als Urologen werden in Zukunft immer mehr mit der Frage nach der unbedingten Notwendigkeit einer Radikalbehandlung bei kleinen lokal begrenzten Prostatakarzinomen konfrontiert werden. Bei klarer Definition der Einschlusskriterien für eine Active Surveillance-Therapie – wie niedriger Gleasonscore (< 7), höchstens 1–3 unilaterale positive Stenzen bei der Oktantenbiopsie sowie ein PSA-Wert < 10 ng/ml – ist eine solche Therapie bei ausdrücklichem Patientenwunsch sicherlich gerechtfertigt. Der Pitfall eines Understagings der Prostatabiopsie im Vergleich zur definitiven Histologie muß hierfür in Kauf genommen werden. Die Tatsache, daß durch die zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und eine Umstellung auf eine „Krebsdiät“ auch der Patient selbst etwas zur positiven Beeinflussung seiner Erkrankung tun kann, bewirkt in den meisten Fällen eine Zunahme der Selbstverantwortung für die eigene Tumorerkrankung und ist aus unserer Sicht eher positiv zu werten. Zudem ist für viele Patienten eine Erhaltung der Erektionsfähigkeit ein entscheidender Faktor im Erhalt der Lebensqualität. Natürlich muß vor Beginn einer solchen Therapie Einverständnis darüber herrschen, daß im Falle einer Beschleunigung der PSA-Doubling-time oder Verschlechterung der lokalen Tumorsituation eine radikale Therapie durchzuführen ist. In den beiden Fällen unseres Kollektivs gab es diesbezüglich keine Schwierigkeiten in der Aufklärung der Patienten. Ob der verzögerte Beginn der radikalen Therapie möglicherweise ein früheres PSA-Rezidiv oder ein schlechteres Outcome verursacht, kann aus unseren Daten zum derzeitigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Bis jetzt konnten wir dies bei dem einzigen Patienten, der bisher radikal prostatektomiert wurde, nicht zeigen.

Konklusion

Ein Active Surveillance-Schema mit regelmäßigen PSA-Kontrollen und regelmäßigen Prostatabiopsien sowie der zusätzlichen Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln neben allgemeinen Diätveränderungen ermöglicht es, bei günstigen Tumorcharakteristika und einer Small-focus-Erkrankung zumindest ein stabiles Niveau der Erkrankung zu halten, sodaß bei vielen Patienten eine belastende Operation über Jahre verzögert oder überhaupt vermieden werden kann. Bei entsprechender Compliance des Patienten kann diese Form der Therapie in einem selektionierten Krankenkreis auch bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren eingesetzt werden.

Literatur:

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075.
2. Bernstein L, Ross RK. Cancer in Los Angeles County, A Portrait of Incidence and Mortality. Los Angeles California: University of Southern California and the California Tumor Registry, Department of Health Services, State of California, 1991.
3. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–24.
4. Skates SJ, Hou Q, Dibbs E et al. Duration of preclinical prostate cancer based on serial PSA data from the VA Normative Aging Study. *J Urol* 1998; suppl. 159:124, abstract 479

5. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379–85.
6. Arrendondo SA, Downs TM, Lubeck DP, Pasta DJ, Silva SJ, Wallace KL, Carroll PR. Watchful Waiting and health related quality of life for patients with localized prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2004; 172: 1830–4.
7. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelmann D, Rimm EB et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1219.
8. Ornish D, Weidner G, Fair WR, Marlin R, Pettengill EB, Raisin CJ, Dunn-Emke S, Crutchfield L, Jacobs FN, Barnard RJ, Aronson WJ, McCormac P, McKnight DJ, Fein JD, Dnistrian AM, Weinstein J, Ngo TH, Mendell NR, Carroll PR. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 1065–9; discussion 1069–70.
9. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, Zatzoni F; EAU Working Group on Oncological Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 97–101.
10. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy *J Urol* 2001; 166: 1702–6.
11. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975.
12. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1994; 152: 1761.
13. Johannsson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713–9.
14. Lujan Galan, Paez Borda A, Cabeza Rodriguez MA, Espinales Castro GM, Romero Cagigal I, Escalera Almendros CA, Berenguer Sanchez A. Natural history of localized prostate cancer. Preliminary data on progression and mortality. *Actas Urol Esp* 2004; 28: 354–63.
15. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–51.
16. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ, Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Eng J Med* 2004; 351: 125–35.
17. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. *J Urol* 2003; 169: 1320–4.
18. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: S48–50; discussion S50–1.
19. De Vries SH, Raaijmakers R, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. Prostate cancer characteristics and prostate specific antigen changes in screening detected patients initially treated with a Watchful Waiting policy. *J Urol* 2004; 172: 2193–6.
20. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: Watchful Waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664–9.
21. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 1835–9.
22. Akazaki K, Stemmermann GN. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 1137.
23. Hebert JR, Hurley TG, Olenzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1637.
24. Trump DL. Retinoids in bladder, testis and prostate cancer: epidemiologic, pre-clinical and clinical observations. *Leukemia* 1994; 8 (suppl): S50.
25. Pili R, Kruszewski MP, Hager BW, Lantz J, Carducci MA. Combination of phenylbutyrate and 13-cis retinoic acid inhibits prostate tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 1477.
26. Zhang XK. Vitamin A and apoptosis in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 87.
27. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2001; 166: 1311.
28. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81: 730.
29. Pasquali D, Thaller C, Eichele G. Abnormal level of retinoic acid in prostate cancer tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2186.
30. Culine S, Kramar A, Droz JP, Theodore C. Phase II study of all transretinoic acid administered intermittently for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 173.

OA Dr. med. Oliver Schlarp

Geboren 1973 in Wien. 1991–1997 Universität Wien, Medizinstudium. 1998 Militärspital Wien. 1998–2000 Turnusausbildung, KH Korneuburg. 2000–2005 Facharztausbildung, Urologische Abteilung, Humanis-Klinikum Niederösterreich (Leiter: Univ.-Doz. Dr. W. A. Hübner). 2005 Fellow of the European Board of Urology. Seit 2005 Oberarzt Urologische Abteilung Humanis Klinikum Niederösterreich. Forschungsschwerpunkte: Männliche Inkontinenztherapie, Laparoskopie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)