



Die Mehrzahl der vom Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil betroffenen Männer weist eine exzellente Lebenserwartung auf.

Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil?

Einleitung

Zunehmende Früherkennungsuntersuchungen haben in den letzten 30 Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Diagnose „Prostatakrebs“ geführt. Prostatakrebs kann sich aber sehr unterschiedlich verhalten. Es gibt den aggressiven Prostatakrebs, der sich rasch im Körper ausbreitet und das Leben deutlich verkürzt. Viel häufiger jedoch ist der Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil, der sehr viel langsamer wächst als der Mensch altert. Die Mehrzahl der vom Frühstadium der Erkrankung betroffenen Männer weist eine exzellente Lebenserwartung und ein geringes Progressionsrisiko zu einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung auf¹. Versicherer entwickeln Absicherungen gegen schwere Erkrankungen in der Absicht, medizinische Erkrankungen abzudecken, die voraussichtlich eine gravierende Auswirkung auf den Versicherten haben werden. Dabei sollen Leistungen erbracht werden, die den finanziellen Druck während der Zeit der Erkrankung und die Anpassung an die neue, veränderte Lebenssituation lindern sollen. Es stellt sich daher die Frage, ob Versicherer das Risiko Prostatakrebs in ein solches Produkt einschließen sollen oder ob es sinnvoller ist, dieses unter Berücksichtigung der günstigen Prognose gänzlich auszuschließen?

Hintergrund

Prostatakrebs ist allgemein als das Krebsleiden bekannt, „mit“ dem und nicht „an dem“ viele Männer sterben. Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA-Test), die seit den 1980er Jahren angewandt wird, hat zu Kontroversen bei Vorsorgeuntersuchungen geführt, weil unnötige

Biopsien durchgeführt werden, Überdiagnostik bei indolenten Krebserkrankungen erfolgt und erhöhte Morbidität (Krankheitshäufigkeit) erzeugt wird. Die Einführung von Vorsorgeprogrammen in den entwickelten Ländern hat dazu geführt, dass die Inzidenz des Prostatakrebses in diesen Ländern doppelt so hoch ist wie die in Entwicklungsländern. Weltweit stellt Prostatakrebs weiterhin eine der am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern dar^{2,3}. Dieser Krebs ist für den Versicherer insofern einzigartig, da Antragsteller bereits zum Zeitpunkt der Risikoprüfung an einem unbehandelten Tumor leiden können und aufgrund der je nach vorliegendem Stadium ggf. guten Lebenserwartung versicherbar z.B. für eine Lebensversicherung sind. Auf der anderen Seite bleibt es eine Herausforderung, diese Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil als schwerwiegende Erkrankungen (Critical Illnesses) anzuerkennen.

Um eine bestmögliche Vorhersage zu treffen, wie Männer mit lokalisiertem Prostatakrebs auf eine Behandlung ansprechen (Sterblichkeits- und Rezidivrisiko), wurden zur Risikoabschätzung Modelle entwickelt, die auf dem PSA-Spiegel, dem Gleason-Score der Gewebeprobe und der T-Kategorie des 2002 American Joint Committee on Cancer (AJCC) basieren.

Ein niedriges Risikoprofil der Erkrankung kann als PSA ≤ 10 ng/ml, einem Gleason-Score von 6 oder weniger und

² Siehe Fußnote 1

³ Srikanta Banerjee, Aaron Kaviani. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. Worldwide Prostate Cancer Epidemiology: Differences Between Regions, Races, and Awareness Programs. © 2016 by SciencePG, Johns Hopkins University, USA, pp. 1-6

¹ Prostate Cancer Foundation of Australia, September 5 2017; What is cancer?

einem klinischen Stadium T1 oder 2a definiert werden⁴. Prädiktive Untersuchungsmethoden zur genaueren Abschätzung dieser Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil liegen aktuell nicht vor. Prostatakarzinome mit hohem Risikoprofil (hoher PSA-Spiegel und Gleason-Score sowie fortgeschrittenem klinischem Stadium) haben typischerweise ein schnelleres Wachstum, ein höheres Risiko einer Metastasierung sowie ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko⁵. Diese höheren Risikoprofile können häufig gut mit einem neuen bildgebenden Verfahren, dem multiparametrischen MRT beurteilt werden⁶.

Gleason-Score

Erstmals 1966 beschrieben, wurde der Gleason-Score zum Eckpfeiler der Behandlungsplanung des Prostatakarzinoms⁷. Pathologen ordnen Prostatazellen einen Grad zwischen 1 und 5 zu, wobei Grad 1 die völlig normale Zelle und Grad 5 die am stärksten entdifferenzierte Zelle (Zelle mit der geringsten Ähnlichkeit mit dem normalen Prostatagewebe) zugeordnet ist. Der Gleason-Score ist für die Vorhersage des wahrscheinlichen Tumorwachstums oder der Metastasierung hilfreich und wird grundsätzlich als die Summe der nachfolgenden zwei zugeordneten histologischen Gleason-Grade berechnet:

- Der häufigste unter dem Mikroskop gesehene Gleason-Grad
- Der höchste entdifferenzierte Gleason-Grad

Weil Gleason-Grad 1 und 2 so selten für die Klassifizierung von Biopsien verwendet werden, liegt der niedrigste Gleason-Score für die Prostatabiopsie gewöhnlich bei 6⁸. Diese Krebszellen entsprechen annähernd normalen Prostatazellen, die typischerweise langsam wachsen⁹, sie werden in 40 % aller histologischen Präparate nachgewiesen (Abbildung 1)¹⁰. Mehr als die Hälfte der örtlich begrenzten Prostatakarzinome haben einen Gleason-Score von 6 oder weniger¹¹.

⁴ D'Amico A.V, et al. JAMA: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. © 1998 by American Medical Association Deleto, pp. 969-974

⁵ Siehe Fußnote 4

⁶ Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 597-602

⁷ Shah Rajal B, Zhou Ming: Pathology International. Recent advances in prostate cancer pathology. Gleason grading and beyond. © 2016 by Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia Ltd, Japan & Australia, pp. 260-272

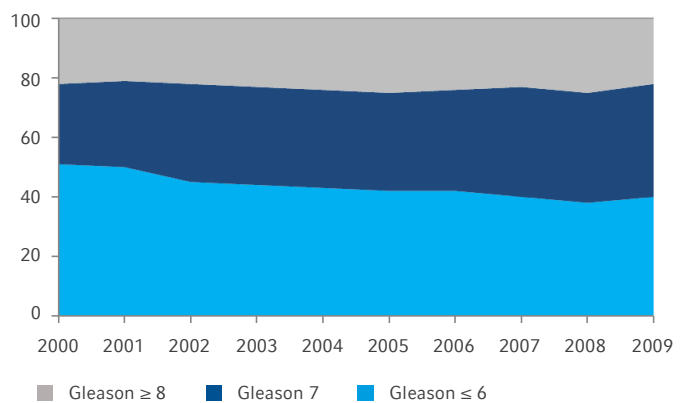
⁸ Siehe Fußnote 7

⁹ American Cancer Society, September 5 2017; Understanding your pathology report.

¹⁰ National Collaborating Centre for Cancer. September 5 2017; Prostate cancer: diagnosis and treatment.

¹¹ Jun Li, et al.: Prostate Cancer. "Recent Trends in Prostate Cancer Incidence by Age, Cancer Stage, and Grade, the United States, 2001–2007". © 2012 by Jun Li et al, Emory University, USA, pp. 1-8

Abbildung 1: Anteil neuer Fälle von Prostatakrebs nach Gleason-Score bei Diagnoserstellung, soweit bekannt, 2000-2009¹²
in %



Ein Gleason-Score von 7 kann sich entweder aus der Summe ergeben von

- 3 + 4, wobei die häufigsten Krebszellen dem Grad 3 entsprechen und der höchste entdifferenzierte Grad 4 darstellt oder
- 4 + 3, wobei 4 sowohl der häufigste unter dem Mikroskop gesehene Gleason-Grad als auch dem höchsten entdifferenzierten Gleason-Grad entspricht und der Grad 3 in dem histologischen Präparat seltener gesehen wird.

Aufgrund der verschiedenen klinischen Auswirkung der Gleason-Score wurde eine neue Gleason-Grad-Gruppierung durch die Gruppe des Johns Hopkins Hospital (Tabelle 1) vorgeschlagen, der die verschiedenen Gleason-Scores weiter differenziert¹³.

Um die Komplexität noch zu erhöhen, können 40 %¹⁴ der Männer mit einem Gleason-Score 7 als Folge der bei der ursprünglichen Biopsie verpassten Hochrisiko-Herde nach der Prostataentfernung dem Gleason-Score 8 (Hochrisiko-Erkrankung) zugeordnet werden. Nicht nur die klinischen Auswirkungen eines Gleason-Score 6 unterscheiden sich von denen eines Scores von 7, zusätzlich kommt es zu prognostischen Unterschieden bei jedem Anstieg des Letzteren.

¹² Siehe Fußnote 10

¹³ Gordetsky et al: Diagnostic Pathology. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. © 2016. Gordetsky and Epstein, University of Alabama, USA, pp. 1-8

¹⁴ Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

Tabelle 1: Grading (Malignitätseinstufung) des Prostatakarzinoms nach dem Gleason-Score¹⁵

Grading	Gleason Score
1	≤ 6
2	7 (3 + 4)
3	7 (4 + 3)
4	8
5	9 - 10

Multiparametrisches MRT

Noch betrachtet man das multiparametrische MRT als in den Kinderschuhen steckend, da es teils unterschiedliche Ergebnisse liefert, was zum einen von der praktischen Erfahrung des Radiologen und zum anderen von den damit verbundenen technischen Aspekten abhängt. Diese Untersuchung stellt keinesfalls einen Ersatz für die Prostatabiopsie dar. Man benutzt sie, um zwischen dem indolenten und klinisch signifikanten Prostatakarzinom unterscheiden zu können und somit als Orientierungshilfe für die Behandlung. Einsatz findet es auch als weit wirksameres Instrument zur Risikostratifizierung im Gegensatz zum PSA-Test. Während das Verfahren für die Entdeckung hoher Gleason-Grad-Karzinome äußerst sensibel ist, ist die diagnostische Spezifität relativ gering. In vielen Ländern übernehmen daher die gesetzlichen Krankenversicherungsträger die Kosten für ein mpMRT nicht. Somit ist auch die Verwendungsmöglichkeit dieser relativ teuren Untersuchung in der Risikoprüfung der Lebensversicherung limitiert^{16, 17}.

Tumorgroße

Lokal begrenzte Prostatakarzinome (bei der der Krebs noch nicht außerhalb der Prostata verbreitet ist) entsprechen dem Stadium I und II nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) und stellen rund 80 % aller diagnostizierten Prostatakarzinome mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von annähernd 100 % dar¹⁸. Trotz verschiedener Behandlungsoptionen für die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms im Frühstadium, gibt es weiterhin kontroverse Diskussionen, ob es echte Unter-

schiede bei den Überlebensvorteilen für die Patienten gibt. Prostatakrebs gilt als T1, wenn er klinisch unauffällig (weder tastbar noch durch Bilddiagnostik sichtbar) ist. Klinische T1a- und T1b-Prostatakarzinome werden häufig bei transurethralen Resektionen der Prostata (TURP) zur Entfernung einer gutartig vergrößerten Prostatadrüse entdeckt. In einer retrospektiven Bewertung der TURP-Prozedur betrug die zufällige Prostatakarzinomrate für T1a-b < 16 %, davon 90 % mit einem Gleason-Score von 6 oder weniger. In etwa 2/3 der Fälle wurden die T1-Tumore keiner aktiven Behandlung zugeführt¹⁹.

T1c ist die häufigste Form des T1-Prostatakarzinoms und ist speziell definiert als T1, der während einer Nadelbiopsie gefunden wird, die in der Regel erfolgt, weil ein erhöhter PSA-Spiegel während einer Routineuntersuchung festgestellt wurde.

Versicherungsprodukte, die die Absicherung z. B. schwerer Erkrankungen oder Krebs vorsehen und die T1c-Prostatakarzinome einschließen, haben wahrscheinlich ein viel höheres Leistungsfallrisiko, da T1c-Prostatakarzinome bis zu 47 % aller Prostatakrebsfälle ausmachen²⁰. Zweidrittel aller T1c-Prostatakarzinome haben einen Gleason-Score von 6 oder einen PSA-Spiegel von < 10 ng/ml. Personen mit diesem niedrigem Risikoprofil könnten sich entsprechend der aktuellen Leitlinien zur Prostatakarzinombehandlung gegen eine aktive Behandlung entscheiden²¹. Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil stellen einen großen Anteil aller Prostatakarzinome dar und würden somit die erforderlichen Versicherungsprämien wesentlich beeinflussen, andererseits ist die Lebenserwartung aufgrund dieser Prostatakarzinome nicht oder nur unwesentlich verringert.

Behandlung der Erkrankung mit niedrigem Risikoprofil

Die Wahl der Therapie wird mit der betroffenen Person besprochen und berücksichtigt die jeweilige Lebenserwartung, den Allgemeinzustand und die Tumoreigenschaften²². Die radikale Prostatektomie (durch offene, laparoskopische oder Roboter assistierte Technik) kann zu Strikturen der Harnröhre, Harninkontinenz oder sexueller Dysfunktion führen. Hierzu berichtete die britische Vereinigung der

¹⁵ Siehe Fußnote 13

¹⁶ Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 597-602

¹⁷ Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

¹⁸ American Cancer Society. September 5 2017; Survival rates for prostate cancer.

¹⁹ Brandon Otto, et al: Advances in Urology. Incidental Prostate Cancer in Transurethral Resection of the Prostate Specimens in the Modern Era. © 2014 by Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, USA, pp. 1-4

²⁰ Hung Arthur Y, et al.: The Cancer Journal. Stage T1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins, Houston, USA, pp. 440-444

²¹ Siehe Fußnote 20

²² Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel, Thompson I., et al. Gol: Journal of Urology. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. © 2007 by American Urological Association, USA, pp. 2106-2131

urologischen Chirurgen 2010 über eine Todesfallrate von unter 10 %²³. Die Brachytherapie (interne Strahlentherapie) hat üblicherweise keine Harnröhrenstrikturen zur Folge, es wird aber ein Harninkontinenzrisiko von < 10 % beschrieben. Die 5-Jahres-Rate an erhaltender erektiler Funktionen liegt in diesem Fall bei 59 %²⁴. Die Strategie zur Behandlung eines Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil besteht heutzutage aus einer „Aktiven Überwachung“. Unter engmaschigen Kontrollen (PSA, Tastbefund und Biopsie) wird die weitere Entwicklung beobachtet und therapeutisch eingegriffen, sobald sich eine Progression der Erkrankung zeigt. Somit stehen dem Patienten weiterhin alle Möglichkeiten einer heilenden Behandlung offen.

Schlussfolgerung

Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil stellen eine hohe Anzahl an Krebsleistungsfällen dar. Die wahre klinische und versicherungstechnische Signifikanz ist ein anhaltendes Dilemma sowohl für den Kliniker als auch den Versicherer.

Insbesondere der Einschluss aller T1c-Prostatakarzinome in der „Krebspolice“ wird auf den Anteil erwarteter Leistungsansprüche weiterhin einen wesentlichen Einfluss haben. Trotz niedriger Komplikationsraten können Versicherer bisher nicht die Behandlungsergebnisse für das Prostatakarzinom vorhersagen und sollten weiterhin Behandlungen als klinisch signifikant und potentiell lebensbeeinflussend bewerten. Eine genaue Identifikation, welcher Prostatakrebs voranschreiten wird, bleibt weiterhin eine Herausforderung.

Es ist medizinisch sinnvoll für den Versicherer, die Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil als hinreichend kritisch anzusehen, um sie in einem Produkt zur Absicherung schwerer Erkrankungen einzuschließen, wenn auch mit einem unerwünschten laufenden Anstieg der Risikoprämie.

Während das multiparametrische MRT ein neues spannendes Vorhersageinstrument mit praktischen Grenzen darstellt sind die weiteren Entwicklungen in der Medizin abzuwarten. Es ist wahrscheinlich, dass Biomarker in der Zukunft eine größere Rolle spielen werden, gerade im Hinblick auf die klinische Bedeutung von Prostatakrebs.

²³ National Collaborating Centre for Cancer. September 5 2017; Prostate cancer: diagnosis and treatment.

²⁴ Pedler K, et al. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia, pp. 225-230

Kontakt



Monique Esterhuizen
Medical Doctor, CMO
Tel. +61 2 8246-2678
monique.esterhuizen@hlra.com.au

Quellennachweis

American Cancer Society. Survival rates for prostate cancer. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

American Cancer Society, Understanding your pathology report. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/prostate-pathology/prostate-cancer-pathology.html>

Brandon Otto, Christopher Barbieri, Richard Lee, et al: Advances in Urology. Incidental Prostate Cancer in Transurethral Resection of the Prostate Specimens in the Modern Era. © 2014 by Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, USA

D'Amico A.V, Whittington R, Malkowicz S et al. JAMA: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. © 1998 by American Medical Association Deleto

Gordetsky et al: Diagnostic Pathology. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. © 2016. Gordetsky and Epstein, University of Alabama, USA.

Hung Arthur Y, Levy Larry, Kuban Deborah A: The Cancer Journal. Stage T1c prostate cancer: a heterogeneous category with widely varying prognosis. © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins, Houston, USA

Jun Li, Joseph A. Djenaba, Ashwini Soman, Sun Hee Rim, and Viraj A. Master: Prostate Cancer. "Recent Trends in Prostate Cancer Incidence by Age, Cancer Stage, and Grade, the United States, 2001–2007". © 2012 by Jun Li et al, Emory University, USA.

National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Retrieved on 09/05/2017 from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-191710765>

Pedler K, Kitzing YX, Varol C, Arianayagam M. Australian Family Physician. The current status of MRI in prostate cancer. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia

Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel, Thompson I., Thrasher J.B., Aus G., Burnett A.L., Canby-Hagino E.D., Cookson M.S., D'Amico A.V., Dmochowski R.R., Eton D.T., Forman J.D., Gol: Journal of Urology. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. © 2007 by American Urological Association, USA

Prostate Cancer Foundation of Australia, What is cancer?, Retrieved on 09/05/2017 from: <http://pcf.org.au/awareness/general-information/what-you-need-to-know-about-prostate-cancer/>

Shah Rajal B, Zhou Ming: Pathology International. Recent advances in prostate cancer pathology. Gleason grading and beyond. © 2016 by Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia Ltd, Japan & Australia

Srikanta Banerjee, Aaron Kaviani. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences. Worldwide Prostate Cancer Epidemiology: Differences Between Regions, Races, and Awareness Programs. © 2016 by SciencePG, Johns Hopkins University, USA

Thompson LC. Australian Family Physician. Multi-parametric MRI in the diagnosis of prostate cancer – a generational change. ©2016 by The Royal Australian College of General Practitioners, Melbourne, Australia