

Tag des Prostatakarzinoms 2000*

Highlights

G. N. Thalmann^a, T. C. Gasser^b, F. Recker^c, U. E. Studer^a

Einleitung

Die Schweizerische Krebsliga (SKL) hat das Prostatakarzinom zum Schwerpunkt ihrer Anstrengungen im Jahre 2000 gemacht. Am 14. September 2000 fand in Interlaken anlässlich des Jahreskongresses der Schweizerischen Gesellschaft für Urologie (SGU) unter dem Patronat der SKL und des Bundesamtes für Gesundheitswesen (BAG) im Auftrag der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) dieser Fortbildungstag statt. Ziel dieses Fortbildungstages war, die Ärzte in der Praxis über den neuesten Stand in der Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms zu informieren.

Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist das am häufigsten diagnostizierte Krebsleiden beim älteren Mann und steht an zweiter Stelle hinter dem Bronchuskarzinom bezüglich der Krebssterblichkeit. Eine steigende Inzidenz der Diagnose eines Prostatakarzinoms zusammen mit einer aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung sich vergrößernden Risikopopulation machen das Prostatakarzinom zu einem bedeutenden gesundheitspolitischen und sozioökonomischen Problem.

Die Zahl der jedes Jahr neu aufgetretenen Prostatakarzinomfälle beträgt in der Schweiz rund 50/100 000 mit z.T. regionalen Unterschieden. Über 1500 Männer sterben pro Jahr in der Schweiz an einem Prostatakarzinom. Die Mortalität hat beim Prostatakarzinom in den letzten Jahren zugenommen. Ob dies einer effektiven Zunahme der Sterblichkeit oder einer verbesserten Diagnostik zuzuschreiben ist, bleibt offen.

Diagnose

Die wichtigste klinische Untersuchung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms ist die digitale rektale Untersuchung. Die digitale rektale Untersuchung alleine erfasst jedoch meist nur fortgeschrittenere Karzinome ist aber in der Diagnostik unerlässlich. Laborchemisch hat sich das Prostata-spezifische Antigen (PSA) als sensitiver Marker etabliert.

Prostata-spezifisches Antigen (PSA): wann, wie oft, bei wem?

Das PSA im Serum ist der beste zurzeit verfügbare Tumormarker, der jedoch nicht unkritisch verwendet werden sollte. Es darf nicht vergessen werden, dass das PSA organ- und nicht tumorspezifisch ist. Das Ziel muss es sein, das Prostatakarzinom zu einem Zeitpunkt zu erfassen, an dem es noch nicht disseminiert ist und in kurativer Absicht behandelt werden kann. Dies trifft in der Regel auf Männer zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit organbegrenztem Tumor zu. Typischerweise macht das organbegrenzte Prostatakarzinom wenig bis keine Beschwerden. Das PSA erlaubt die organbegrenzten Prostatakarzinome rund dreimal häufiger zu erkennen als die digitale rektale Untersuchung. Die Indikation zur bioptischen oder zytologischen Abklärung ist zurzeit bei einem PSA >4 ng/mL gegeben, sofern keine Prostatitis vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom vorliegt, steigt mit dem PSA-Wert, ebenso wie die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor die Organgrenzen überschreitet.

Die PSA-Bestimmung ist aber nur sinnvoll, wenn bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren ein kuratives Vorgehen möglich ist. Eine individuelle Vorsorgeuntersuchung mittels digitaler rektaler Untersuchung und PSA-Bestimmung in 1–3jährigen Abständen sollte deshalb auf Männer zwischen dem 50. und ungefähr dem 70. Lebensjahr beschränkt werden (Tab. 1). Bei familiärer Belastung sollte dies ab dem 45. Lebensjahr erfolgen. Anders verhält es sich beim über 70jährigen Mann. Hier sollte das PSA mit Zurückhaltung bestimmt werden (z.B. bei Verdacht auf Vorliegen eines fortgeschrittenen symptomatischen Prostatakarzinoms), und nur wenn sich therapeutische Konsequenzen ergeben. PSA-Bestimmungen ohne therapeutische Konsequenz verursachen unnötige Kosten und eine nicht zu unterschätzende psychologische Belastung des Patienten im Falle erhöhter Werte. Vor der Bestimmung des Serum-PSA sollte die Frage nach der allfälligen therapeutischen Konsequenz und andere mögliche Ursachen der PSA-Erhöhung (z.B. Prostatitis) beantwortet werden.

^a Urologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

^b Urologische Universitätsklinik beider Basel, Liestal

^c Urologische Klinik, Kantonsspital, Aarau

* Zusammenfassung der Referate anlässlich des Symposiums zum Prostatakarzinom in Interlaken, 14. September 2000.

Korrespondenz:
Dr. med. George N. Thalmann
Urologische Universitätsklinik
Inselspital
Anna Seiler Haus
CH-3010 Bern

george.thalmann@insel.ch

Der klinische Nutzen des freien PSA scheint im PSA-Intermediärbereich von 4–10 ng/mL zu liegen. Bei Werten des Quotienten unter 10% besteht ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein. Der Bereich zwischen 10–25% muss als diagnostische Grauzone gelten. Ein freier PSA-Quotient >25% ist jedoch kein Grund, die Biopsie bei PSA-Werten >4 mg/mL nicht durchführen zu lassen.

Biopsien, Feinnadelpunktion, Computertomographie, Skelettszintigraphie

Die Diagnose muss bioptisch – sogenannte transrektal Ultraschall-gesteuerte Biopsie (TRUS-Biopsie) – oder zytologisch durch Feinnadelpunktion (FNP) gesichert werden. Die Indikation hierzu ergibt sich bei einer verdächtigen digito-rektalen Untersuchung, einem erhöhten (>4 ng/mL) oder steigenden PSA-Wert (Anstieg von >0,75 ng/mL/Jahr über mindestens 2 Jahre) oder beiden. Wichtig ist hierbei der vorgängige Ausschluss einer klinischen Prostatitis als Ursache der PSA-Erhöhung.

Bei negativem Biopsieresultat und weiter bestehendem Karzinomverdacht muss die Biopsie oder FNP wiederholt werden.

Pathologischer Befund, digitale rektale Untersuchung und PSA erlauben Rückschlüsse auf die Tumorausdehnung und die notwendigen weiteren Abklärungen. Diese beinhalten gegebenenfalls eine CT-Untersuchung des Beckens

mit Kontrastmittel zur Beurteilung der Lymphknotenstationen, sowie eine Skelett- oder Knochenszintigraphie zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Vielerorts wird bei PSA-Werten unter 10 ng/mL ohne Knochenschmerzen aus Kostengründen zunehmend auf diese Untersuchung verzichtet. Man nimmt dabei aber in Kauf, dass vereinzelte Skelettmastasen nicht erfasst werden.

Eine Magnetresonanz-Untersuchung liefert meist keine wesentliche zusätzliche Information in der Evaluation der Tumorausdehnung, welche den Therapieentscheid wesentlich beeinflussen könnte.

Prostatakrebs-«Screening»

Ausschliesslich das auf die Prostata begrenzte Karzinom ist einer kurativen Therapie zuführbar. Da der organbegrenzte Befund in der Regel asymptomatisch ist, wurde die Frage nach der Wertigkeit einer Vorsorgeuntersuchung gestellt. Hier ist zwischen dem systematischen Screening der männlichen Population als gesundheitspolitische Massnahme und der individuellen Vorsorge zu unterscheiden. Daten von verschiedenen, gross angelegten Studien über eine solche direkte Aufforderung zur Vorsorgeuntersuchung auch ausserhalb der Sprechstundenbesuche (u.a. aus einer von der Schweizerischen Krebsliga am Kantonsspital Aarau finanzierten Studie) werden ca. erst im Jahre 2005 vorliegen.

Tabelle 1. Prostata-spezifisches Antigen: Bestimmung.

Wer?	50–70jährige Männer >70jährige Männer bei therapeutischer Konsequenz
Wie oft?	1 x pro Jahr Kontrolle bei erhöhtem PSA: frühestens nach 3 Monaten (nach Ausschluss beeinflussender Faktoren)
Was beeinflusst?	Das PSA im Serum kann beeinflusst sein durch: Erhöht: Infekt, Ejakulation, digitale rektale Untersuchung Erniedrigt: Finasteride (Proscar®)

Tabelle 2. Therapie: Wer? Wie?

«Watchful waiting»	Beim älteren asymptomatischen Mann (>70 Jahre). Bei jüngeren Männern sehr zurückhaltende Indikationsstellung bei ausgewählten.
Chirurgisch	Organbegrenzt Prostatakarzinom, 50–70jährige Männer, mindestens 10 Jahre Lebenserwartung.
Strahlentherapie	Organbegrenzt Prostatakarzinom, chirurgische Therapie nicht gewünscht oder hohes internistisches Operationsrisiko.
Hormontherapie	Fortgeschrittenes, v.a. symptomatisches Prostatakarzinom.
Chemotherapie	Palliation bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom.

Therapeutische Optionen

Die aktuell zur Verfügung stehenden anerkannten therapeutischen Möglichkeiten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei neueren therapeutischen Ansätzen wie der Radioiodspickung und der Kryotherapie der Prostata liegen noch ungenügende Langzeitverläufe vor.

«Watchful waiting» – wann und bei wem?

Patienten mit gut bis mässig differenzierten organbegrenzten Prostatakarzinomen, welche ein kleines Volumen aufweisen (z.B. inzidentielle Karzinome bei der transurethralen Resektion der Prostata), benötigen nicht immer eine aggressive Behandlung. Insbesondere bei älteren Männern kann eine sog. «wait and watch»-Strategie angewendet werden. Ist der Patient jung (Lebenserwartung von 15–20 Jahren), ist die Notwendigkeit einer Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt wahrscheinlich. Es ist mit den heutigen Mitteln nicht möglich festzustellen, wann der Tumor zu disseminieren beginnt

und somit nicht mehr einer lokalen Therapie zugeführt werden kann. Ausserdem liegt bei den operativ entfernten Prostatae häufig ein ausgedehnteres Prostatakarzinom vor als präoperativ vermutet. Deshalb soll die Indikation zum «watchful waiting» bei jungen Patienten zurückhaltend gestellt werden.

Chirurgische Therapie des organbegrenzten Prostatakarzinoms

Für die chirurgische Behandlung des organbegrenzten Prostatakarzinoms bestehen heute mehrere therapeutische Optionen (radikale retropubische Prostatektomie, radikale perineale Prostatektomie und radikale laparoskopische Prostatektomie). Alle 3 Methoden haben das gleiche Ziel, nämlich die vollständige Entfernung der regionären Lymphknoten und von Prostata, Samenblasen und den Endstücken der Samenleiter. In der Hand des geübten Chirurgen unterscheiden sie sich soweit heute beurteilbar betreffend Resultate und Komplikationsraten kaum. Die Inkontinenzrate konnte bei allen Zugangswegen über die letzten Jahre deutlich vermindert werden. Meist, wenn überhaupt noch liegt nach 12 Monaten eine tropfenweise Inkontinenz vor (10–15%), welche die Lebensqualität nicht wesentlich beeinträchtigt. Schwere Formen, welche unter Umständen eine Sphinkterprothese benötigen, sind in der Hand des Erfahrenen sehr selten. Die Impotenzrate blieb weitgehend unverändert (>60%), ist jedoch medikamentös angebar. Eine Bluttransfusion sollte in den wenigsten Fällen notwendig sein und der Eingriff ist sehr sicher geworden.

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

Die Strahlentherapie wird bei Tumorstadien T1–3 eingesetzt. Die perkutane Strahlentherapie sollte immer mit einer Hormontherapie kombiniert werden. Die Nebenwirkungen (etwa 3%) im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes nehmen mit der Zeit ab. Die Impotenzrate nimmt im Abstand zu der meist 6wöchigen Bestrahlung langsam zu.

Die in letzter Zeit aufgekommene Brachytherapie mit den Nukliden Jod¹²⁵ und Palladium¹⁰³ wird bei Patienten mit niedrigen Risikofaktoren als Alternative zur radikalen Prostatektomie diskutiert, wobei nur wenige Langzeitergebnisse vorliegen. Bei Patienten mit hohem Progressrisiko oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom erhofft man mit der brachytherapeutischen «Boost»-Behandlung zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ohne wesentliche Zunahme des Nebenwirkungsprofils

zu bieten. Diesbezüglich ist die Datenlage jedoch unzureichend.

Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Das Hauptziel in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist die Palliation, d.h. Linderung bestehender Beschwerden, Prävention oder zumindest Herauszögern neuer Beschwerden und gegebenenfalls Lebensverlängerung bei akzeptabler Lebensqualität.

Im Vordergrund steht nach wie vor die hormonelle Therapie durch Entzug oder Blockade der männlichen Hormone, namentlich des Testosterons. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die positive Wirkung des Testosterons auf die Prostatakarzinomzellen zu unterdrücken. Die subkapsuläre Orchiektomie oder die Behandlung mit LHRH-Agonisten stellen heutzutage den Standard dar. Bei der Behandlung mit LHRH-Agonisten ist die initiale Abdeckung mittels eines Antiandrogens, z.B. Cyproteronazetat (Androcur®) oder einem nicht steroidal Antiandrogen (z.B. Casodex®, Flucinom®) 2 Wochen vor und 2 Wochen nach Applikation des LHRH-Agonisten zwingend. Damit soll zu Beginn der Therapie ein Aufflackern des Krankheitsprozesses verhindert werden («Flare»-Phänomen). Die kombinierte Langzeit-Androgenblockade mit LHRH-Analoga und Antiandrogenen zeigte aufgrund einer Meta-Analyse bei 7000 Patienten keine Vorteile gegenüber einer Therapie mit LHRH-Agonisten oder der subkapsulären Orchiektomie. Für Antiandrogene als Monotherapie ist der Nachweis einer Gleichwertigkeit mit der konventionellen Hormontherapie noch nicht gegeben. Andere Anwendungsformen (z.B. die intermittierende Androgenblockade) sind Gegenstand klinischer Studien.

Bei einem PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder nach Strahlentherapie ist noch ungeklärt, ob eine frühzeitige Antiandrogen-therapie von Vorteil ist. In jedem Fall sollten Patienten nicht mit zu häufigen PSA-Bestimmungen («PSA-Terror») verunsichert werden.

Bezüglich dem günstigsten Zeitpunkt, wann (sofort bei Diagnose oder später bei Vorliegen von Beschwerden) mit der hormonablativen Behandlung anzufangen ist, liegen noch nicht genügend Daten vor. Die Indikation zur sofortigen antiandrogenen Therapie ist aber gegeben, wenn Metastasen Schmerzen verursachen oder komplikationsträchtig sind (z.B. Gefahr der Querschnittslähmung).

Chemotherapie

Die Chemotherapie war bislang dem hormonrefraktären Prostatakarzinom vorbehalten und

bleibt eine schwierige klinische Herausforderung. Mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden zytostatischen Medikamenten kann bei einem kleinen Teil der Patienten eine Regression von Weichteilmetastasen oder eine Verbesserung des Knochenszintigramms beobachtet werden. Teilweise kommt es zu einer Verbesserung des Allgemeinzustandes, ohne dass bisher ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte. In nationalen (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung SAKK) und internationalen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) Studiengruppen werden bei dieser Patientenpopulation bekannte und neue zytostatische Medikamente unter prioritärer Berücksichtigung der Lebensqualität evaluiert.

Neue therapeutische Entwicklungen

Gentherapeutische und immuntherapeutische Ansätze beim Prostatakarzinom befinden sich noch auf der Stufe von klinischen Phase-I- und

-II-Studien (z.B. die Immunisierung gegen PSA unter Zuhilfenahme von Vaccinia-Viren oder das Einbringen der Normalform des Zellzyklusregulators p53 mittels Adenoviren, welches den tumorösen Zellen den programmierten Zelltod ermöglichen soll) bei z.T. sehr vielversprechenden Resultaten in der präklinischen Evaluation.

Präventive Massnahmen

Epidemiologische Studien haben verschiedene diätetische Gewohnheiten mit der Entwicklung eines Prostatakarzinoms korreliert. So wurden eine hohe Kalorienzufuhr, ein hoher Fettanteil in der Nahrung und die vermehrte Einnahme hoch gesättigter Fettsäuren (rotes Fleisch, Milchprodukte) mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko assoziiert. Eine Diät reich an gekochten Tomaten (Lycopene), kohllartigem Gemüse (Broccoli, Blumenkohl, Rosenkohl), sowie Soja, welche reich an Isoflavoniden, Lignan und Genistein ist und eine leichte östrogene Wirkung (Phytoöstrogene) aufweist, scheint aufgrund epidemiologischer Studien von Interesse für prospektive Studien zu sein. Die Frage nach dem Stellenwert sexuell übertragbarer Risikofaktoren, wie z.B. Viren, ist ebenfalls noch offen, weshalb dieser Prävention auch eine Bedeutung zukommt. Die niedrige Inzidenz an Prostatakarzinomen in Japan und in China wird u.a. auf die traditionelle Lebensweise zurückgeführt (Faserreiche, fettarme Ernährung und die Schwiegermutter im Haus!). Der Stellenwert der Supplementation von Selen, Karoten und Vitamin E ist letztlich nicht geklärt.

Quintessenz

- Das Prostatakarzinom ist das am häufigsten diagnostizierte Krebsleiden beim älteren Mann und steht an zweiter Stelle hinter dem Bronchuskarzinom bezüglich der Krebssterblichkeit.
- Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) im Serum ist der zurzeit beste verfügbare Tumormarker. Ein «PSA-Terror» sollte vermieden werden.
- Die digito-rektale Untersuchung ist obligat.
- Die Indikation zur Prostatabiopsie oder Feinnadelpunktion ist gegeben bei einer verdächtigen digito-rektalen Untersuchung, einem erhöhten (>4 ng/mL) oder steigenden PSA-Wert (Anstieg von >0,75 ng/mL/Jahr über mindestens 2 Jahre).
- Beim organbegrenzten Prostatakarzinom stehen die chirurgische Therapie und die Radiotherapie therapeutisch im Vordergrund.
- Das Hauptziel in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist die Palliation, wobei in erster Linie die adäquate Schmerztherapie, die Hormontherapie, die Strahlentherapie, sowie in zweiter Linie die Chemotherapie zur Anwendung kommen.
- Präventiv kann einzig eine fettarme und faserreiche Diät (z.B. Broccoli, Blumenkohl, Rosenkohl, gekochte Tomaten, Soja u.a.m.) mit reduziertem Anteil hoch gesättigter Fettsäuren (rotes Fleisch, Milchprodukte) empfohlen werden.

Referenzen

Prof. Dr. Z. Culig, Innsbruck, Dr. J.-L. Fehr, Schaffhausen, Prof. Dr. S. Fossa, Oslo, Prof. Dr. Y. Fradet, Toronto, Prof. Dr. T. Gasser, Basel, Dr. H. Kranzbühler, Bern, Prof. Dr. R. Greiner, Bern, Prof. Dr. B. Horn, Interlaken, Dr. A. Hsing, NCI, Baltimore, Prof. Dr. C. Iselin, Genf, Prof. Dr. H. Klocker, Innsbruck, Prof. Dr. F. Levi, VSKR, Dr. D. Lubaroff, Iowa, Prof. Dr. R.-O. Mirimanoff, Lausanne, PD Dr. R. Morant, St. Gallen, PD Dr. F. Recker, Aarau, PD Dr. G. Sauter, Basel, Prof. Dr. H.P. Schmid, St. Gallen, Prof. Dr. F. Schröder, Rotterdam, Prof. Dr. U. Studer, Bern, PD Dr. T. Sulser, Zürich, PD Dr. G. Thalmann, Bern.

Literatur

- Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85:60-7.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8
- Studer UE. Fortschritte in der Urologie: die Verantwortung des Hausarztes wächst. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;30:18-20.
- Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998;160:2418-24.