Prostatakarzinom

S. Madersbacher, U. E. Studer

Einleitung

In den westlichen Industriestaaten stellt das Prostatakarzinom das am häufigsten diagnostizierte Karzinom sowie die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann dar. Diagnose, Therapie und Nachkontrolle haben sich in den letzten 15 Jahren seit der Einführung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) deutlich verbessert. Liegt ein loko-regionäres Tumorstadium vor und hat der Patient eine projizierte Lebenserwartung von zumindest 10 Jahren, so stellt die radikale Prostatektomie die Therapie der Wahl dar. Bei Patienten mit höherer Comorbidität liefert die Strahlentherapie zufriedenstellende Ergebnisse. Liegt ein metastasiertes Prostatakarzinom vor, ist die antiandrogene Therapie nach wie vor der «Goldstandard».

Pathogenese

Die Pathogenese des Prostatakarzinoms ist nur lückenhaft geklärt, Sexualsteroide, vor allem Testosteron und DHT, sind – ebenso wie für BPH – von grosser Bedeutung. Daneben spielen Wachstumsfaktoren, genetische und diätetische Einflüsse eine Rolle.

Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes mit einem Inzidenzgipfel zwischen dem 7. und 8. Dezenium. In den westlichen Industriestaaten steht das Prostatakarzinom hinter dem Bronchuskarzinom an 2. Stelle der tumorbedingten Todesursachen und ist derzeit beim Mann das am häufigsten diagnostizierte Karzinom. Die Zahl der jedes Jahr neu aufgetretenen Prostatakarzinomfälle beträgt in der Schweiz derzeit rund 3500, und über 1500 Männer sterben pro Jahr an einem Prostatakarzinom.

Diagnostik

Die beiden wichtigsten diagnostischen Schritte sind die digito-rektale Untersuchung (DRU) und die Analyse des Serummarkers Prostata-spezifisches-Antigen (PSA). Beide Untersuchungen ergänzen sich: Etwa 20% der Prostatakarzinome sind PSA-negativ (d.h. werden nur mittels DRU entdeckt) und 60–80% der heute diagnostizierten Prostatakarzinome werden nur aufgrund des erhöhten PSA-Wertes bei unauffälliger DRU aufgedeckt.

PSA

Die Wertigkeit des PSA-Massenscreenings ist umstritten, es besteht derzeit keine auf randomisierten Studien basierende Evidenz, dass dadurch die Prostatakarzinommortalität gesenkt wird. Auf individueller Basis ist die PSA-Analyse als Krebsvorsorgeuntersuchung jedoch etabliert. Ziel der Prostatakrebsvorsorge ist, das Prostatakarzinom zu einem Zeitpunkt zu erfassen, an dem es (1.) nicht disseminiert ist und (2.) in kurativer Absicht behandelt werden kann.

Das vereinfachte Prostatavorsorgeschema der Urologischen Universitätsklinik Bern ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei Männern zwischen dem 50.–70. (bei sehr gutem Allgemeinzustand bis zum 75.) Lebensjahr sollte alle zwei Jahre eine DRU und PSA-Analyse durchgeführt werden. Allzu engmaschige, wiederholte PSA-Analysen («PSA-Terrorismus») sollten vermieden werden. Bei positiver Familienanamnese sollte die Prostatavorsorge bereits ab dem 45. Lebensjahr beginnen. Die Indikation zur Biopsie ergibt sich bei positiver DRU und/oder PSA nach Ausschluss einer Prostatitis bzw. bei steigenden PSA-Werten (Anstieg von >0,75 ng/mL/Jahr bzw. PSA-Verdoppelungszeit <12 Monate) über mindestens 2 Jahre. Dieser Eingriff wird gut vertragen und ist ambulant durchführbar (keine Narkose) (Abb. 2). Die Komplikationsrate ist gering und umfasst passagere Hämaturie, Hämatospermie und Harnwegsinfektion.

Bei negativem Biopsieresultat und bestehendem Prostatakarzinom-Verdacht muss die Probeentnahme wiederholt werden. Dies gilt vor allem bei einem PSA >10 ng/mL oder bei einem High-grade-PIN (intraepitheliale Prostataneoplasie = Krebsvorläuferzellen) in der Erstbiopsie, da bei über 50% ein Prostatakarzinom vorliegt, welches bei der Erstbiopsie nicht entdeckt wurde.

Bei negativer Erstbiopsie und einem Serum-PSA von 4–10 ng/mL kann der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA eine Entscheidungs-

Korrespondenz:
PD Dr. Stephan Madersbacher
Urologische Universitätsklinik
Bern
Inselspital
Anna-Seiler Haus
CH-3010 Bern

stephan.madersbacher@insel.ch

Abbildung 1.
Vereinfachtes Prostatavorsorgeschema der Urologischen Universitätsklinik Bern.
DRU–: negative digito-rektale Untersuchung
DRU+: suspekte digito-rektale Untersuchung
PSA–: PSA <4,0 ng/mL
PSA+: PSA >4,0 ng/mL

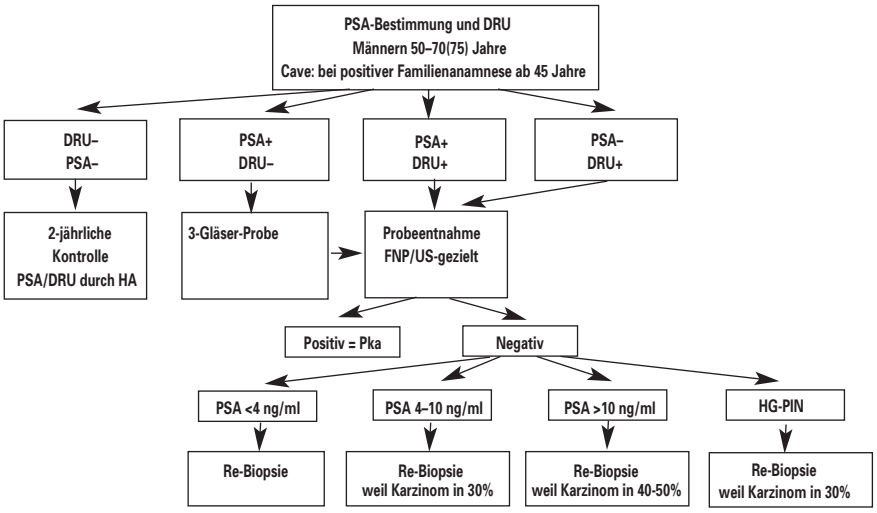
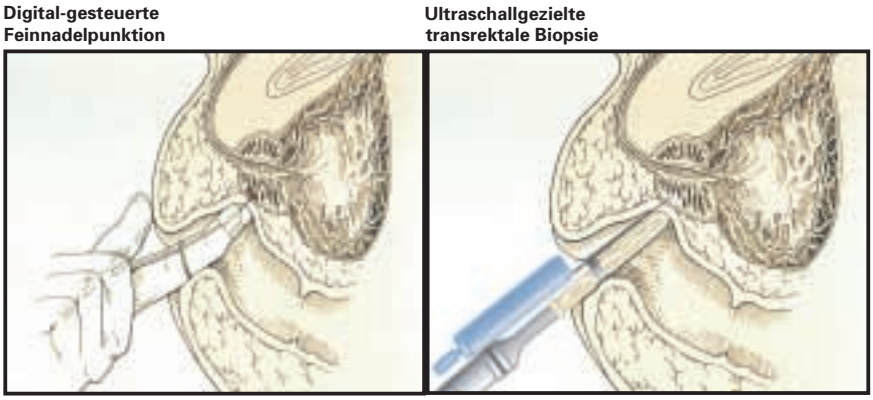


Abbildung 2.
Feingewebliche Untersuchung der Prostata.
Diese kann entweder zytologisch (links) unter digito-rektaler Steuerung oder bioptisch (rechts) unter transrektaler Ultraschallkontrolle erfolgen.



hilfe zur Rebiopsie bieten. Bei niedrigerem Quotienten (je nach Test: <15–25%) besteht Karzinomverdacht. Die Wertigkeit des komplexierten PSA (cPSA) ist nicht etabliert.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach einer Reihe von Faktoren, vor allem Tumorstadium (organbegrenzt/disseminiert), Differenzierungsgrad, Patientenalter und PSA-Wert (Abb. 3).

Organbegrenztes Prostatakarzinom

Besteht ein organbegrenztes Tumorstadium, stehen folgende zwei Therapieoptionen zur Verfügung:

1. radikale Prostatektomie (retropubisch/perineal/laparoskopisch);
2. Strahlentherapie (extrakorporeal, Brachytherapie oder Kombinationen).

In Ausnahmefällen können eine «Watchful-waiting»-Strategie, eine Hormontherapie oder, falls vorhanden, minimal invasive Alternativ-Verfahren (Kryotherapie, Radiofrequenz-Interstitielle Tumorablation, fokussierter Ultraschall) zur Anwendung kommen.

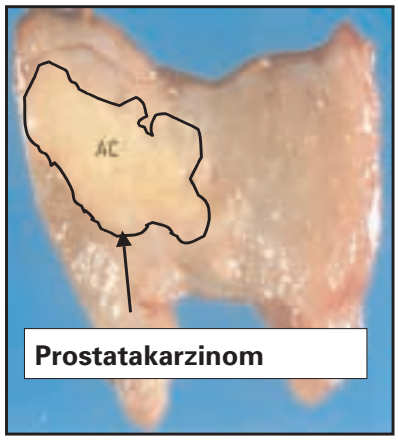
Radikale Prostatektomie. Die radikale Prostatektomie ist bei einer projizierten Lebenserwartung von zumindest 10 Jahren heute Therapie der Wahl (Abb. 4). Die Patienten sollten demnach jünger als 70 (bis max. 75 Jahre) alt sein. Hinsichtlich des PSA gibt es keinen absoluten Grenzwert, Serumkonzentrationen über 20 ng/mL deuten aber auf ein wahrscheinlich fortgeschrittenes Prostatakarzinom hin. Die radikale Prostatektomie kann retropubisch, perineal oder laparoskopisch durchgeführt werden. Onkologische Ergebnisse und Komplikationen aller drei Operationstechniken sind vergleichbar. Die wichtigsten Komplikationen sind erektile Dysfunktion (50–80%), Anastomo-

senenge (2–9%) und Inkontinenz (5–10%). In den Händen des Erfahrenen können Kontinenzraten um die 90% erreicht werden, etwa 10% geben einen gelegentlichen, tropfweisen Harnverlust an, eine ausgeprägte Harninkontinenz ist sehr selten. Besonders jüngere Patienten leiden unter der erektilen Dysfunktion, welche durch eine nervenschonende Operationstechnik zum Teil vermieden werden kann.

Strahlentherapie. Die Strahlentherapie kann fraktioniert im Sinne einer Hochvolt-Therapie oder als Brachytherapie, bei der die Strahlenquellen (^{125}I, ^{192}Iridium, Palladium, Gold) in die Prostata eingeführt werden, gegeben werden. Es gibt keine direkte Vergleichsstudie zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie; im Langzeitverlauf (nach 8–10 Jahren) scheint die Operation der Strahlentherapie insofern überlegen, als dass in der bestrahlten Prostata ein Rezidiv möglich ist, nach deren Entfernung aber nicht. Ab der vierten Woche nach Beginn der Strahlentherapie ist in 20% eine medikamentöse Therapie urogenitaler Nebenwirkungen (Dysurie, Pollakisurie) und in etwa 25% eine antiphlogistische Therapie proktitischer Beschwerden notwendig. Rektale

Abbildung 3.
Wesentliche Therapieoptionen beim Prostatakarzinom.

Organbegrenztes Prostatakarzinom
- **Chirurgisch: 50-70jährig**
  Lebenserwartung >10 Jahre
- **Strahlentherapie:**
  Operation nicht gewünscht, hohes Operationsrisiko



Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
- **Hormontherapie**
- **Schmerztherapie**
- **palliative Strahlentherapie**
- **ggf. Chemotherapie**

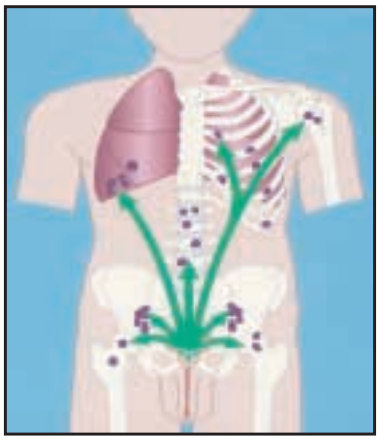
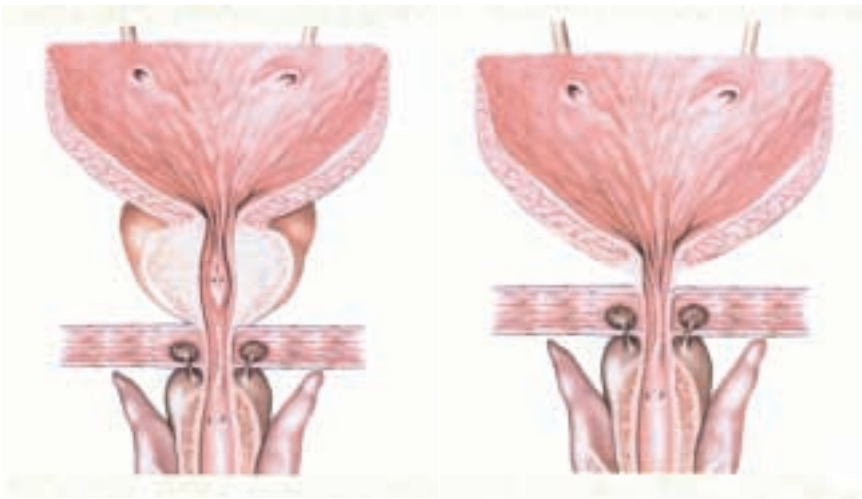


Abbildung 4.
Radikale Prostatektomie.
Bei dieser Operation werden neben den lokoregioären Lymphknoten Prostata, Samenblasen und der distale Abschnitt des Samenleiters entfernt. Der rekonstruierte Blasenhals wird an den Harnröhrenstumpf anastomisiert.

vor OP **nach OP**



Blutungen stellen aber nach wie vor die häufigste Form von Spätmorbidität dar; sie treten nach 3–18 Monaten auf. Die Potenz bleibt in einem relativ hohen Prozentsatz (60–70%) erhalten.

«Watchful waiting». Patienten mit gut bis mässig differenzierten, organbegrenzten kleinen Prostatakarzinomen (z.B. inzidentielle Karzinome nach TURP, pT1a) benötigen nicht immer eine Behandlung. Insbesondere bei älteren Männern kann eine Watchful-waiting-Strategie angewendet werden. Ist der Patient jung (Lebenserwartung von 15–20 Jahren), ist die Notwendigkeit einer Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt wahrscheinlich.

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Die Tatsache, dass das Prostatakarzinom zumindest über einen gewissen Zeitraum (durchschnittlich 36 Monate) androgenabhängig ist und das Wachstum durch Androgendepletion gehemmt werden kann, machte den Androgenentzug zum Goldstandard beim metastasierten Stadium (Abb. 5). Dieser kann chirurgisch (Kastration) oder medikamentös (GnRH-Agonisten) erfolgen, beide Methoden sind onkologisch gleichwertig, die subkapsuläre Orchiektomie jedoch günstiger, und sie hat den Vorteil einer 100prozentigen Compliance (Abb. 5). Bei der Behandlung mit GnRH-Agonisten ist die initiale Abdeckung mittels eines Antiandrogens zwei Wochen vor der Behandlung und zwei Wochen nach der 1. Gabe von GnRH-Agonisten zwingend. Damit soll zu Beginn der Therapie ein Aufflackern der Symptome (vor allem Knochenschmerzen) verhindert werden. Die komplette Androgenblockade (Androgenentzug plus Antiandrogen) bietet keine Vorteile gegenüber dem konventionellen Androgenentzug. Die Antiandrogen-Monotherapie ist dem Androgenentzug unterlegen und die intermittierende Androgenblockade Gegenstand laufender Untersuchungen.

Der Progress des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nach primärer Hormondeprivation stellt nach wie vor eine wesentliche klinische Herausforderung dar. Als Chemotherapeutika wurden unter anderem Epirubicin, Mitoxantron, Gemcitabine, Vinblastin, Estramustin und Etoposid untersucht. Bei einem kleinen Teil der Patienten kommt es zu einer Regression von Weichteilmetastasen oder einer Verbesserung des Allgemeinzustandes während einiger Monate, ein Überlebensvorteil konnte bis dato nicht nachgewiesen werden.

Prävention

Die 10–100mal niedrigere Prostatakarzinom-Inzidenz in Japan und China im Vergleich zu westlichen Staaten wird u.a. auf die traditionelle Lebensweise (faserreiche, fettarme Ernährung) zurückgeführt. Epidemiologische Studien

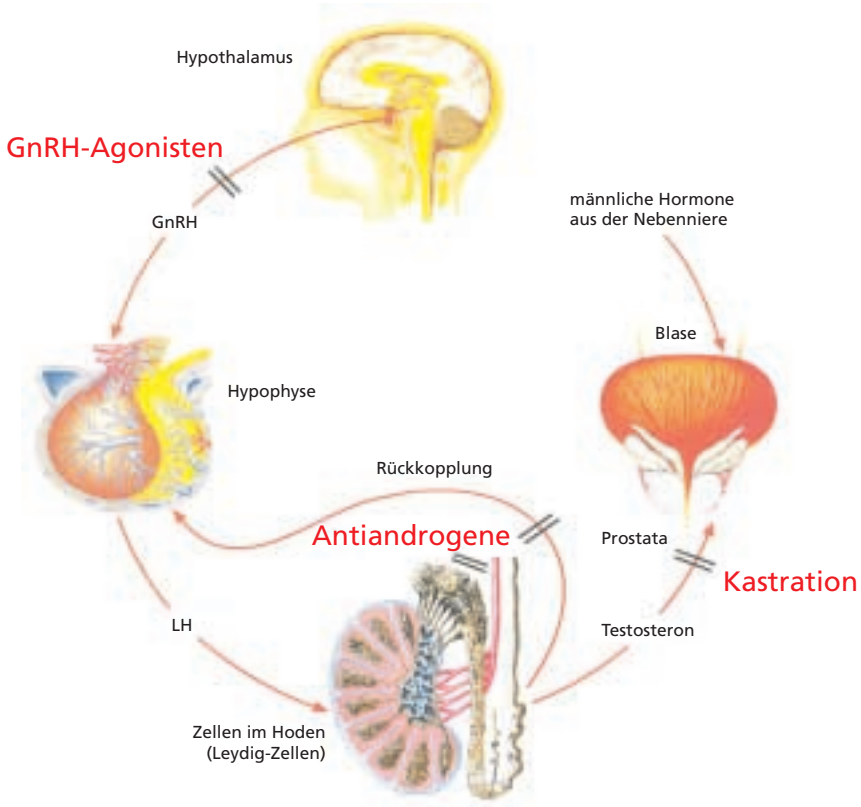


Abbildung 5.
Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.
Der Androgenhaushalt des Mannes wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert. Die Androgendepletion kann entweder chirurgisch (Kastration) oder medikamentös (GnRH-Agonisten) erfolgen.

Quintessenz

- Das Prostatakarzinom ist der häufigste diagnostizierte maligne Tumor beim Mann.
- Zwischen 50.–70. Lebensjahr Prostatavorsorge mittels DRU und PSA (bei positiver Familienanamnese ab 45. Lebensjahr); **cave:** immer gleichen PSA-Test verwenden.
- Indikation zur Biopsie (Ausschluss einer Prostatitis) bei PSA >4, suspekter DRU und PSA-Anstieg >0,75 ng/mL/Jahr.
- Beim organbegrenzten Tumor sind radikale Prostatektomie und Strahlentherapie Methoden der Wahl.
- Hauptziel in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist die Palliation, primär mittels Hormonentzug und adäquater Schmerztherapie (ggf. palliative Strahlentherapie).
- Präventiv kann derzeit einzig fettarme und faserreiche Diät mit reduziertem Anteil hoch-gesättigter Fettsäuren empfohlen werden.

haben zudem eine hohe Kalorienzufuhr und die vermehrte Einnahme hoch-gesättigter Fettsäuren (rohes Fleisch, Milchprodukte) mit einem erhöhten Prostatakarzinom-Risiko assoziiert. Gekochten Tomaten (Lycopene), kohlartigem Gemüse (Broccoli, Blumenkohl, Rosenkohl) sowie Soja (Isoflanonoide, Lignane) wird ein protektiver Effekt zugeschrieben. Der Stellenwert von Selen und Vitamin E ist letztlich nicht geklärt; die Rolle von Finasterid zur Prävention des Prostatakarzinoms wird derzeit in einer grossen Studie untersucht, die Ergebnisse werden 2003/2004 vorliegen.