

## Prostatakrebs

# Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms

Kurt Miller, Berlin

### Schlüsselwörter

Prostatakrebs, PSA-Test, rektale Untersuchung, Operation, Strahlentherapie, Hormontherapie, Chemotherapie, fokale Therapie, Interdisziplinäres Prostatakrebszentrum (IPZ)

### Zusammenfassung

Prostatakrebs ist mit über 58.000 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. In der Diagnostik sind vor allem der PSA-Test, die rektale Untersuchung und die Biopsie relevant, während bildgebende Verfahren bis heute bei der Detektion des Prostatakarzinoms keine wesentliche Rolle spielen. Zu den Standardverfahren beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zählen die Operation und die Strahlentherapie. Weitere Therapieoptionen sind etwa Hormontherapie, Chemotherapie, HiFU und Cryotherapie sowie das „Watchful waiting“. Um Patienten eine bestmögliche fächerübergreifende Beratung und Versorgung bieten zu können, arbeitet im Interdisziplinären Prostatakrebszentrum (IPZ) der Charité ein Team aus Urologen und Strahlentherapeuten eng zusammen. Das IPZ ist in das Charité Comprehensive Cancer Center eingebettet und eines der größten nationalen Zentren für die Therapie des Prostatakarzinoms.

### Keywords

Prostate cancer, PSA test, physical examination, surgery, radiation therapy, hormone therapy, chemotherapy, focal therapy, Multi disciplinary prostate cancer center (IPZ)

### Summary

With more than 58,000 new cases diagnosed each year, prostate cancer is the most common cancer in German men. Detection is usually determined by PSA testing or physical examination then confirmed by biopsy. However, medical imaging only plays a minor part in determining the presence of prostate cancer. Treatment is usually surgery and radiation therapy. Other treatment options include hormonal therapy, chemotherapy, cryosurgery, high intensity focused ultrasound (HIFU) and watchful waiting. At the “Charité multi disciplinary prostate cancer center (IPZ)” in Berlin a multi disciplinary team of specialists from Urology and Radiation therapy works with the patient to determine the most appropriate treatment options. IPZ is part of the Charité Comprehensive Cancer Center and one of the biggest prostate cancer centers in Germany.

Prostatakrebs ist in Deutschland unter Männern die häufigste Krebserkrankung. Pro Jahr werden hier nach Angaben des Robert Koch-Instituts etwa 58.570 Neuerkrankungen diagnostiziert. Mit einem Anteil von rund zehn Prozent steht das Prostatakarzinom an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 70 Jahren, vor dem 50. Lebensjahr ist die Erkrankung selten. Durch die PSA gestützte Früherkennung ist jedoch ein Trend zur Diagnose in einem früheren Alter erkennbar.

### Diagnostik

#### Marker

Zur Früherkennung des Prostatakarzinoms mit dem PSA-Test liegen seit Ende März die ersten Ergebnisse der europäischen (ERSPC) und amerikanischen Screening Studie vor. In der ERSPC Studie zeigte sich eine Reduktion der Prostatakarzinom spezifischen Mortalität um 20% durch das PSA-Screening. In der PLCO Studie zeigte sich kein Unterschied. Allerdings ist in dieser Studie die

sog. Event Rate noch sehr niedrig und die „Kontamination“ des Kontroll Armes durch inzidentelles Screening erheblich. Die ERSPC Ergebnisse werden die gängige Praxis des heute weit verbreiteten PSA-Tests weiter unterstützen.

Es ist heute anerkannt, dass ein unterer „Grenzwert“ für das PSA nicht existiert. Mit steigendem PSA-Wert nimmt das Risiko zu, dass tatsächlich eine Prostatakrebskrankung vorliegt. Die Häufigkeit beträgt beispielsweise bei einem PSA-Wert zwischen 1 und 2 ng/ml ca. 10%, ab 3,5 ng/ml ca. 20%, ab 5,5 ng/ml ca. 25%

und bei einem Wert von 8,5 ng/ml ca. 35%. Allerdings können auch eine gutartige Prostatavergrößerung oder eine Entzündung der Vorsteherdrüse zu erhöhtem PSA führen.

Wichtig ist neben den absoluten Werten die Veränderung des PSA-Wertes im Zeitverlauf. Eine Zunahme der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit kann als genauere Indikator für eine Prostatabiopsie gelten, als die absoluten Werte. Zur Früherkennung gehört weiterhin das rektale Abtasten der Prostata.

Mit dem PCA3 Test steht seit kurzem ein Urin-Test für das Prostatakarzinom zur Verfügung. Nach der digitalen rektalen Palpation lässt sich Prostatakarzinom spezifische RNA im Urin nachweisen. Die Trennschärfe BPH/PCA ist jedoch nur mäßig, so dass der Test derzeit überwiegend nach primär negativer Biopsie eingesetzt wird. Jüngste Ergebnisse weisen darauf hin, dass sein Potenzial als Prognose-Marker möglicherweise höher ist als als Detektionsmarker.

Weitere Tests (Annexin A3, EPCA1, Sarkosin) befinden sich derzeit in der klinischen Evaluierung.

## Biopsie

Ist der PSA-Test auffällig oder zeigt beim Abtasten der Prostata eine Verhärtung oder einen Knoten, dann wird im nächsten Schritt eine Biopsie aus der Prostata entnommen. Üblich sind heute 10–12-fach Biopsien unter transrektaler Ultraschallkontrolle. Die erhöhte Zahl der entnommenen Biopsie Zylinder hat – im Vergleich zur früher üblichen 6-fach Biopsie – zu einer verbesserten Detektionsrate geführt.

Anzahl der tumorbefallenen Biopsiezylinder, prozentualer Befall des Einzelzylinders und Differenzierungsgrad (Gleason-Score) sind wichtige prognostische Parameter, die sich aus der Biopsie ablesen lassen.

Bei primäre negativer Biopsie und weiter steigendem PSA Wert, ist eine zweite, maximal eine dritte Biopsie indiziert. Ein solche dritte Biopsie wird als sog. „Sättigungsbiopsie“ durchgeführt, bei der eine größere Zahl (>20) von Zylindern entnommen wird.

Die Prostatabiopsie sollte heute in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich

dadurch eine signifikante Schmerzreduktion erzielen lässt.

## Bildgebende Verfahren

Zur Detektion des Prostatakarzinoms spielen CT, MRT, PET-CT und Ultraschall heute weiterhin keine wesentliche Rolle. Zwar zeigen die Ergebnisse einzelner Serien mit der transrektalen MRT-Sonde und speziellen Untersuchungstechniken (dynamischen Kontrastverstärkung, Diffusionsgewichtung, Spektroskopie) viel versprechende Ergebnisse, diese sind bisher weder in der Breite reproduziert noch verfügbar.

Der transrektale Ultraschall wird vor allem eingesetzt, um bei der Biopsie die Entnahme von Prostatagewebe gezielter zu steuern. Das Prostatakarzinom macht im Ultraschall kein spezifisches Echomuster, nur in Einzelfällen lassen sich suspekte hypodense Areale ausmachen und gezielt biopsieren.

Nach Biopsie gestützter Diagnose ist eine Ausbreitungsdiagnostik bei günstigen prognostischen Parametern (PSA < 10 ng/ml, Gleason Score < 7, T1c–T2a) nicht erforderlich. Bei ungünstigeren Parametern erfolgt eine Skelettszintigrafie zum Ausschluss von Knochenmetastasen. Bildgebende Verfahren sind zur Beurteilung des Lymphknotenstatus derzeit ungeeignet. Die MRT-Untersuchung mit lymphotropen Nanopartikeln ist in ersten Untersuchungen viel versprechend, Daten aus größeren multizentrischen Studien fehlen aber weiterhin.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ist eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der lokalen Therapiemöglichkeiten insbesondere der Strahlentherapie sinnvoll.

## Therapie

### „Aktive Überwachung“

Nicht alle Prostatakarzinome sind behandlungsbedürftig. Bei günstigen prognostischen Parametern (PSA < 10 ng/ml, Gleason Score < 7, T1c–T2a, < 3 Biopsien betroffen, < 50% Karzinombefall in den betroffenen Biopsiezylindern) ist eine abwartende Vorgehensweise gerechtfertigt. Die bisherigen Studien zeigen bei Nachbeobachtungszeiten von > vier Jahren eine sehr niedrige Prostatakarzinom spezifische Mortalität. Allerdings bleibt ein Restrisiko den Tumor zu unterschätzen

und bei Einleiten einer lokalen Therapie (Operation, Bestrahlung) einen fortgeschrittenen Tumor vorzufinden.

Indikationen für ein Umsteigen von aktiver Überwachung auf aktive Therapie sind PSA-Anstieg (Verdopplungszeit < drei Jahre), Änderung der Histologie (Rebiopsien nach ein und drei Jahren), Änderung des Tastbefunde und Patientenwunsch.

Im Gegensatz zur aktiven Überwachung zielt das sog. „Watchful waiting“ nicht auf eine kurative Therapie bei asymptomatischer Progression, sondern auf eine palliative Hormontherapie bei symptomatischer Progression ab. Ein solches Vorgehen kann bei alten Patienten bzw. solchen mit erheblicher Komorbidität angezeigt sein.

### Fokale Therapie

Das Behandlungsparadigma ist weiterhin, die „gesamte“ Prostata entweder zu entfernen oder zu bestrahlen. Eine gezielte fokale Therapie scheitert im Wesentlichen an den unzureichenden bildgebenden Verfahren. Trotzdem befinden sich die fokalen Therapie-Strategien auf der Basis des Biopsieergebnisses in der klinischen Erprobung.

### Radikale Prostatektomie

Die komplette operative Entfernung der Prostata ist weiterhin eines der Standardverfahren zur Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Operationstechnisch stehen heute mehrere Optionen zur Verfügung: offene Chirurgie, Laparoskopie und Roboter gestützte Laparoskopie. Die bisherigen Studien zeigen keine klaren Vorteile für die eine oder andere Methoden, prospektiv randomisierte Vergleiche liegen nicht vor.

Der Trend bei der Operation geht zur „Zentralisierung“. Mehrere Studien zeigen, dass die Erfahrung des Operateurs (bereits durchgeführte Eingriffe, Eingriffsfrequenz/Jahr) sowohl die Komplikationsraten als auch das onkologische Ergebnisse erheblich beeinflussen. Ausdruck dieses Trends sind zertifizierte Prostatakarzinomzentren, bei denen „Mindestmengen“ und Qualitätsmanagement detailliert vorgegeben sind.

Trotz ständiger Verbesserung der Operationstechniken in den letzten Jahren

lassen sich unerwünschte Folgeerscheinungen der radikalen Prostatektomie wie Verlust der Erektionsfähigkeit (Impotenz) und Harninkontinenz nicht komplett vermeiden.

Eine teilweise, vorübergehende Harninkontinenz ist relativ häufig. Es dauert in der Regel ein paar Wochen, bis die Haltefunktion des Harnröhrenschließmuskels wieder hergestellt ist. Durch ein gezieltes Beckenbodentraining lässt sich der Vorgang beschleunigen. Zu einer bleibenden, heute praktisch immer partiellen Inkontinenz kommt es bei etwa 5 bis 15 Prozent der operierten Patienten.

Je nachdem, wie weit sich das Karzinom ausgebreitet hat, können ein oder beide Gefäß-Nervenbündel, die für die erektile Funktion verantwortlich sind, bei der Operation geschont werden. In Abhängigkeit vom Alter kann damit die Potenz bei der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten erhalten werden.

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie zählt – wie die Operation – zu den Standardverfahren des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Vergleichende prospektive Untersuchungen zur Operation liegen nicht vor. Bei Patienten mit guter Prognose ist die externe konformale Strahlentherapie oder die sog. Low dose Brachytherapie (Einbringen von radioaktiven Jod oder Palladium Seeds in die Prostata) möglich.

Unterschiede hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen zwischen den beiden Verfahren bestehen nicht, allerdings hat die Brachytherapie den Vorteil, dass die Behandlung nur einen Tag benötigt. Die externe Strahlentherapie mit einer üblichen Dosis von 72 Gy wird in einem Zeitraum von zwei Monaten durchgeführt.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) und Image guided Radiotherapie (IGRT) sind neue Verfahren die, durch genauere Fokussierung, die Möglichkeit der Dosisescalation bzw. der Nebenwirkungsreduktion bieten. Die Protonentherapie hat eine höhere Präzision als die Behandlung mit Photonen, dieser Vorteil kommt jedoch durch die Atemverschieblichkeit der Prostata nur gering zum Tragen. Klinische Studien, die eine eindeutige Überlegenheit der

Protonen- gegenüber der Photonentherapie zeigen, liegen nicht vor.

Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird die Strahlentherapie mit einer neoadjuvanten (3 Monate) und adjuvanten Hormontherapie (2–3 Jahre) kombiniert, da sich die Kombinationstherapie der alleinigen Strahlentherapie in mehreren Studien als überlegen erwiesen hat. Vorübergehende Beschwerden in Folge der Strahlentherapie sind durch akute Entzündungen von Blase und Rektum erklärt. Langfristige chronische Strahlennebenwirkungen sind selten (3–5%).

Als Folge der Strahlentherapie kann es bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten zur Impotenz kommen.

### HiFU und Cryotherapie

Hitze (High Frequency Ultrasound, HIFU) und Kälte (Cryotherapie) sind alternative Energieformen zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms. Die Datenlage zu beiden Verfahren ist jedoch weiterhin zu rudimentär, um sie als Standardverfahren zu charakterisieren. Beide halten aber Potential für eine mögliche fokale Therapiestrategie (s.o.).

### Hormonbehandlung

Die Grundsätze der medikamentösen Therapie beim Prostatakarzinom sind unverändert. Testosteron-Absenkung oder -Blockaden durch LHRH Analoga oder Antiandrogenen bleiben die Eckpunkte bei der Behandlung von metastasierten Tumoren oder beim PSA-Anstieg nach kurativer Therapie.

Von einer „frühen“ Hormontherapie profitieren nur Patienten mit einem hohen Tumorload (PSA > 59 ng/ml) oder solche mit einem aggressiven Tumor (Gleason Score > 7, PSA Verdopplungszeit < 12 Monate). Die intermittierende Androgenblockade hat gegenüber der kontinuierlichen Therapie keinen Effektivitätsnachteil, ist aber hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten überlegen.

Einen neuen Ansatz stellen die LHRH Antagonisten dar: Im Gegensatz zu den LHRH Agonisten fehlt der initiale Testosteron Anstieg („Flare“) und der Testosteron Spiegel wird schnell in einen sehr niedrigen Bereich gesenkt. Ob dies einem klinischen Vorteil (Verlängerung der Zeit bis zum hormonrefraktären Stadium) entspricht ist derzeit noch hypo-

thetisch. Hinweise aus kleineren Studien werden in größeren Untersuchungen überprüft.

Die Nebenwirkungen des Testosteron-Entzugs sind mehr in den Focus gerückt. Bereits nach einem Jahr kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte (Osteoporose), nach längerer Therapiedauer nimmt das Risiko von Frakturen erheblich zu. Dem Knochenabbau kann durch die Gabe von Bisphosphonaten oder – in der Zukunft – mit RANK-Ligand Inhibitoren entgegengewirkt haben. Neben der Osteoporose geht die Testosteron-Absenkungen auch mit einem höheren Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen einher.

Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass auch im sog. hormonrefraktären Stadium noch eine hormonelle Abhängigkeit des Tumors besteht. Die Prostatakarzinomzelle produziert ihr eigenes Testosteron. Unterbricht sie diese Produktion z.B. durch Hemmung der verantwortlichen Enzyme (Cytochrom P17), lässt sich die Tumorpheriferation stoppen. Entsprechende Medikamente sind in der klinischen Erprobung.

### Chemotherapie

Nachdem das Prostatakarzinom lange Zeit als chemoresistent galt, ist die Einführung der Taxane vor mehr als vier Jahren als signifikanter Fortschritt zu werten. Mit Docetaxel konnte erstmals ein Überlebensvorteil bei gleichzeitig verminderten Schmerzen und besserer Lebensqualität erzielt werden. Alle Versuche, die Ergebnisse der Taxan basierten Chemotherapie durch Kombinationsbehandlungen zu verbessern, haben bisher zu keinen verwertbaren Ergebnissen geführt. Die Daten zur Kombination mit Bevacizumab – einem Angiogeneshemmer – stehen noch aus und werden für Ende 2009 erwartet.

Auch die Monotherapie mit gezielten wirksamen Substanzen (EGF, PDGF Inhibitoren) hat sich beim Prostatakarzinom als wenig wirksam erwiesen. Weitere Substanzen wie Endothelinantagonisten, CYP17-Inhibitoren (s.o.) befinden sich in der klinischen Prüfung

In der metastasierten, hormonrefraktären Situation hat sich Zoledronsäure zur Reduktion pathologischer Frakturen bewährt.

## Das Interdisziplinäre Prostatakrebszentrum (IPZ)

Das Interdisziplinäre Prostatakrebszentrum (IPZ) der Charité ist eines der größten nationalen Zentren für die Therapie des Prostatakarzinoms. Unter Leitung der Urologischen Klinik sowie den strahlentherapeutischen Kliniken der Charité werden in unserem Zentrum Patienten mit Prostatakrebs fächerübergreifend in enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Urologen betreut. Das IPZ wurde im Februar 2008 als eines der deutschlandweit ersten Zentren nach den strengen Qualitätskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) sowie der Qualitätsnorm DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert.

Ein besonderes Angebot des IPZ ist die interdisziplinäre Sprechstunde (Urologie, Radiotherapie), bei der Patienten von zwei Spezialisten gleichzeitig beraten werden. Diese Art der Beratung wurde von der Charité entwickelt, bietet ein größtmögliches Maß an Objektivität und wird zwischenzeitlich auch an anderen Kliniken angeboten. Die interdisziplinäre Sprechstunde kann insbesondere auch zur Einholung einer Zweitmeinung genutzt werden.

Das Prostatakarzinomzentrum ist in das Comprehensive Cancer Center der Charité eingebettet, das seit April 2009 zu den von der Deutschen Krebshilfe geförderten Spitzenzentren in Deutschland gehört. ■



### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Kurt Miller  
Urologische Klinik der Charité  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

## +++ PERSONALIEN

# Christian Rosenmund verstärkt das Exzellenzcluster NeuroCure

Das Exzellenzcluster NeuroCure an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhält prominenten Zuwachs: Der Neurowissenschaftler Prof. Christian Rosenmund vom Baylor College in Houston (Texas/USA) hat den Ruf auf eine W3-Professur angenommen.

Prof. Christian Rosenmund gehört weltweit zu den führenden Grundlagenforschern auf dem Gebiet der Informationsübertragung zwischen den einzelnen Nervenzellen des Gehirns, der so genannten synaptischen Transmission. Zurzeit ist er als „Full Professor“ am Baylor College of Medicine, einer der größten und renommiertesten Forschungseinrichtungen der USA, tätig. Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen war er Arbeitsgruppenleiter beim Nobelpreisträger Professor Erwin Neher.

Rosenmund und seine Arbeitsgruppe haben als erstes umfassend Einzelheiten des komplexen Prozesses der Signalübertragung aufgeklärt und so zum besseren Verständnis der Kommunikation zwischen den Nervenzellen beigetragen. Diese Erkenntnisse und die damit verbundene Methodenentwicklung leisten heute einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis neurologischer Krankheiten wie Epilepsie, Autismus und Alzheimer.

Nun kommt der 44-jährige Deutsche nach Berlin. Wie die Charité mitteilte, haben Rosenmund die attraktiven Forschungsbedingungen des im Rahmen der Exzellenzinitiative von Bund und Land geförderten Clusters dazu

bewegt, eine herausgehobene Position in den USA aufzugeben und nach Deutschland zurückzukehren.

„Das einzigartig interdisziplinär aufgestellte und international sichtbare Berliner Forschungsumfeld war für mich ein herausragender Grund, nach Berlin zu kommen. Für mich ergeben sich vielfältige und neue Synergien zur Erforschung des Gehirns. Besonders die schnellen und zielführenden Berufungsverhandlungen empfand ich als sehr angenehm“, erklärte Prof. Rosenmund. Professor Dietmar Schmitz, Sprecher von NeuroCure, freut sich auf die Zusammenarbeit. „Die besondere Forschungsleistung von Prof. Rosenmund und sein fächerübergreifender Ansatz, mit dem er immer wieder verschiedenste Arbeitsgruppen auf höchstem Niveau zusammenbringt, passen ideal in das Profil des Exzellenzclusters und bilden vielfältige Anknüpfungspunkte für gemeinsame Projekte.“

Insgesamt wird das Exzellenzcluster NeuroCure 17 international führende Forscherinnen und Forscher berufen. Prof. Rosenmund hat die neunte Professur inne, die NeuroCure in internationalen Berufungsverfahren vor dem Ablauf eines Jahres besetzen konnte.