

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## **Aktuelle Aspekte zur Therapie des Prostatakarzinoms**

Gross AJ

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2002; 9 (Sonderheft*

*3) (Ausgabe für Österreich), 4-7*

**Homepage:**

**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Indexed in Scopus**

**Member of the**



**[www.kup.at/urologie](http://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**

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



A. J. Gross

# AKTUELLE ASPEKTE ZUR THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

## Summary

*Prostate cancer is today one of the leading causes of death in the male population. Since the introduction of the prostate-specific antigene (PSA) as a tumour marker years ago the number of patients with prostate cancer is still increasing. It is therefore important to decrease mortality by early identification of*

*lower tumour stages, which is confirmed by long-term follow-up US-data.*

*In this review the recent therapeutic tools of prostate cancer (surgical therapy, radio- and brachytherapy, hormonal therapy, and watchful waiting) as well as their advantages and / or disadvantages are summarized and discussed.*

## EINLEITUNG

Mit dem Thema Prostatakarzinom müssen wir uns nicht nur aus berufsethischen, sondern auch aus berufspolitischen Gründen intensiv auseinandersetzen. Mehr und mehr beteiligen sich fachfremde Ärzte an der Diagnostik und Therapie dieser Entität. Derzeit werden 65 % der Prostatakarzinome operiert. Es wird erwartet, daß durch die Hinzunahme alternativer Therapieverfahren diese Zahl auf ca. 30 % reduziert werden wird. Das wird an den absoluten Zahlen der zu operierenden Tumoren nicht viel ändern, da seit Einführung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker bereits seit vielen Jahren steigende Zahlen von Patienten mit einem PCa zu beobachten sind (Tabelle 1). Das Streben aus diesen Zahlen sollte sein, niedrigere Tumorstadien zu identifizieren und folglich die Mortalität zu senken. Langjährige Nachsorgedaten aus den USA belegen dies bereits.

Weiter müssen solche Tumoren erkannt werden, die aggressiv und somit behandlungsbedürftig sind, um sie von denen zu unterscheiden, die nicht behandelt werden müssen. Die Tumorbilogie des PCa ist interessant: aus Sektionsgut weiß man, daß bereits 25 % aller 30–40-jährigen Männer maligne Zellen haben, aber nur ca. 10 % der 60-jährigen ein histologisch gesichertes PCa. Und hier liegt noch nicht in jedem Fall

ein klinisch manifestes PCa vor. Da diese Gruppen noch nicht voneinander diskriminiert werden können, wird in weitgehend allen Fällen behandelt. Dies hat eine nicht unbeachtliche Morbidität zur Folge, z. B. Inkontinenz und Impotenz.

## DIAGNOSTIK

Die Diagnostik des PCa besteht aus einer einfachen Trias: digitale-rektale Untersuchung (DRU), transrektaler Ultraschall (TRUS) und Prostata-spezifisches Antigen (PSA). Wenn eine der drei Untersuchungen pathologisch ist, muß die Diagnostik vorangetrieben werden.

Ist ein PCa gesichert, stellt sich die Frage: Wer muß überhaupt und wann und wie behandelt werden? Diese Situation ist unter den onko-

logischen Entitäten einzigartig. Mit zunehmend besserem Informationsstand des Patienten wird dieser den Arzt dezidiert nach der für ihn passenden Therapie fragen. Es ist sinnvoll, wenn man ihm die fünf gängigen Therapieschienen erläutert (Tab. 2).

Wesentliche Faktoren für die Therapieentscheidung sind das Alter des Patienten (über oder unter 70 Jahre), das Ausmaß des Tumors (lokal vs. systemisch), der präoperative PSA-Wert (über oder unter 10), der Gleason-Score (bis 6 oder höher) und die zu erwartenden Nebenwirkungen der Therapie. Bei der Betrachtung des Alters des Patienten muß seine statistische Lebenserwartung gegen die Zeit abgewogen werden, in der das PCa sein Leben gefährden würde. Die Lebenserwartung des Mannes zeigt die Tabelle 3.

Abwartendes Verhalten ist nur gerechtfertigt, wenn die Lebenserwartung des Patienten unter 10 Jahren liegt und die Tumorbilogie vorher keine Kompromittierung erwarten läßt (hoch differenzierte Tumoren). Treten lokale oder metastasenbedingte Probleme auf, muß eine angepaßte Therapie eingeleitet werden.

## RADIKALE PROSTATEKTOMIE

Das Spektrum der Operationen umfaßt derzeit die retropubische, die perineale und die laparoskopische radikale Prostatektomie. Die Entscheidung für die beiden ersten

Tabelle 1: Zahlen zum Prostatakarzinom

|            |                                   |
|------------|-----------------------------------|
| 1973–1985  | 85 % mehr PCa entdeckt            |
| jetzt      | häufigste Todesursache beim Mann  |
| Inzidenz   | 46 pro 100.000 Einwohner pro Jahr |
| Neuer Fall | alle 6 Minuten                    |
| Todesfall  | alle 30 Minuten                   |

Tabelle 2: Gängige Therapieoptionen

- Operationen (retropubisch, perineal, laparoskopisch)
- Externe Bestrahlung
- Brachytherapie (Afterloading)
- Hormontherapie
- Abwarten

Operationstechniken richtet sich nach PSA und Gleason-Score. Bei PSA > 10 und Gleason-Score > 6 bevorzugen die meisten Zentren eine retropubische Prostatektomie, weil hier in gleicher Sitzung die Lymphknoten entfernt werden können, so daß nach Schnellschnittuntersuchung das weitere Vorgehen abgeleitet werden kann. Dieser Eingriff ist mittlerweile der häufigste tumorchirurgische Eingriff in der Urologie geworden. Liegen PSA < 10 und Gleason-Score < 7, kann man auf die Lymphadenektomie verzichten. In diesen Fällen wird zunehmend von vielen Zentren der schonendere Eingriff einer perinealen Prostatektomie bevorzugt.

Die laparoskopische Prostatektomie ist über das Stadium des Experimentes hinaus und kann nun in vielen Kliniken angeboten werden. Die Lernkurve steigt aber nur flach an, d.h. man braucht viele Fälle, bis das operative Niveau erreicht wird, das die meisten Operateure bei der offenen Prostatektomie in den letzten 10 Jahren erreicht haben. Aus onkologischer Sicht scheinen die Ergebnisse nicht besser – aber auch nicht schlechter – als die der anderen Operationstechniken zu sein.

Allen Operationstechniken gemeinsam ist das Ziel nach Kontinenz- und Potenserhaltung. Die publizierten Daten dazu variieren sehr stark. Während einerseits postoperative Tumescenz und Rigidität mit 53–88 % und die GV-Fähigkeit bei 13–29 % angegeben werden, ist im Gegensatz dazu in einer anderen Arbeit be-

schrieben worden, daß nur 17 % der Patienten präoperativ objektiv potent seien. Ähnlich kritisch müssen die Daten zur Kontinenz gewertet werden.

Interessant ist eine Qualitätskontrolle von 159 operativ tätigen Urologen in den USA, bei deren Patienten eine postoperative Morbidität (alle Folgen) von 27–32 % festgestellt wurde.

## STRAHLENTHERAPIE

Die Strahlentherapie nimmt wieder ein spürbares Segment in der Behandlung des PCa ein. Es gibt die Möglichkeit einer perkutanen Applikation, der „high dose rate after-loading“-Brachytherapie und der Seed-Implantation.

Mit der perkutanen Strahlentherapie konnte Ende der achtziger Jahre eine 15-Jahres-Überlebenszeit von 61 % erreicht werden. Argumente der Strahlenskeptiker nannten dies die Erwartung, die dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entspricht. Seit der Einführung der dreidimensionalen konformalen Bestrahlungsverfahren sind die Ergebnisse deutlich besser geworden. Es kann so eine Dosisescalation bis 80 Gy durchgeführt werden – bei geringeren Kollateralschäden. Die Verbesserung der 5-Jahresergebnisse liegt bei 14–35 %. Auch hier schwanken die publizierten Daten erheblich. Je nach Betrachtung kann man sich auf Publikationen beziehen, die eine erektile Dysfunktion von nur 6 % oder aber 84 % angeben, eine Inkontinenz von 0–51 %.

Gut belegt ist, daß sich 35 % der bestrahlten Patienten nach 5 Jahren und 47 % nach 15 Jahren einer zusätzlichen Hormontherapie unterziehen. Diese Beobachtung wird unterstützt durch die hohe Zahl an positiven Biopsien, die nach einer Radiatio festgestellt werden. Somit bleibt die

Bewertung des Behandlungserfolges unklar. In einer Studie zur Lebensqualität bestrahlter Patienten mit einem PCa wird die Sorge um die Gesundheit im Vergleich zu operierten Patienten mit 17:1 angegeben. Das heißt, daß die klare Aussage zur onkologischen Situation, die man bei operierten Patienten machen kann, diese Patienten erheblich beruhigt.

Die Indikationsstellung zur Bestrahlung leidet unter einem Understaging in bis zu 40 % der Fälle. Bei fehlenden 10- und 15-Jahresergebnissen ist bei Männern unter 70 Jahren mit klinisch begrenztem PCa die radikale Prostatektomie der Strahlentherapie vorzuziehen. Bei lokoregionär fortgeschrittenem PCa oder im lokalen Progress bleibt sie sinnvoll. Zunehmend findet eine Kombinationstherapie mit LHRH-Analoga statt. Hiermit kann eine signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit erreicht werden, während die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant länger ist. Vor dem Hintergrund der Lebensqualität der Patienten ist dies dennoch ein wichtiger Aspekt. In einer Untergruppe – nämlich bei Patienten mit einem Gleason-Score > 7 – wird sogar eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit erreicht.

Sehr stark wird zurzeit die Brachytherapie propagiert. Es wird erwartet, daß in wenigen Jahren 30 % der Patienten mit einem PCa sich dieser Therapieform unterziehen. Hierbei werden 30–80 permanente Jod 125- oder Palladium 103-Seeds in die Prostata gespickt. Die Implantation erfolgt transrektal ultraschallgesteuert von perineal in einem tageschirurgischen Eingriff. Laterale, apikale und basisnahe Tumoren sollten nicht behandelt werden, ebensowenig Tumoren mit einem Gleason-Sum-Score > 6. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen ist die erwartete Zahl von 30 %, die sich in naher Zukunft einer Brachytherapie unterziehen, sehr hoch – und fachlich nicht abzuleiten. Unter der Spickung kommt es zu einem transienten

Tabelle 3: Lebenserwartung des Mannes

| Alter | Lebenserwartung (weitere Jahre) |
|-------|---------------------------------|
| 65    | 14                              |
| 70    | 11                              |
| 75    | 9                               |
| 80    | 7                               |
| 85    | 5                               |

Volumenanstieg der Prostata von bis zu 30 %, so daß Seeds aus dem Zielgebiet rutschen können. Als Kontraindikation gelten daher Prostatavolumina über 60 ml und eine TUR-P, auch wenn sie schon Jahre zurückliegt. Die Nachsorge der Patienten zur Kontrolle des Therapieerfolges ist schwierig, weil es zu wechselnden PSA-Werten kommt.

Unter einer „high dose rate after-loading“-Brachytherapie versteht man die Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit einer Iridium 192-Brachytherapie. Höhere lokale Herddosen können somit appliziert werden. Es liegen bisher nur erste Ergebnisse mit knapp zweijähriger Nachbeobachtungszeit vor, die allerdings vielversprechend sind.

Allen Strahlentherapieformen gemein sind geringere Nebenwirkungsraten und ein anderes Profil der Nebenwirkungen. Harninkontinenz präsentiert sich häufiger in Form einer Drangals in einer Streßinkontinenz. Erste Untersuchungen zur erektilen Funktion sprechen auch hier von besseren Ergebnissen. Deutlich höher liegt bei der Brachytherapie das Auftreten von Harnröhrenstrikturen.

Die Betrachtung der Nebenwirkungen relativiert sich, wenn man tatsächlich vergleichbare Tumoren operiert und die beträchtlichen technischen Auswirkungen technischer Verbesserungen, z. B. intraoperativer Dosimetrie, berücksichtigt. Hier kann durch nerven- und schließmuskelschonende Techniken die Quote der Nebenwirkungen gering gehalten werden.

---

## HORMONTHERAPIE

---

Die Hormontherapie hat seit langer Zeit ein festes Standbein in der Behandlung von Patienten mit PCa. Als klassische Indikation kann diese

Therapieform beim fortgeschrittenen PCa und beim alten Patienten angesehen werden. Ein weiteres Segment ist die Hormontherapie vor der Primärtherapie – egal ob Strahlentherapie oder Operation –, die sog. neoadjuvante Therapie. Es soll eine Tumerverkleinerung erreicht werden, ebenso eine Reduktion der Klonogene und eine erhöhte Apoptose. Eine Inhibition der Angiogenese soll eine Reduktion der Oxygenierung erreichen. Strahlentherapeuten diskutieren, ob so eine Verschiebung des Tumors in eine strahlensensible Zyklusphase erreicht werden kann. Von einer Strahlentherapie profitieren Patienten mit einem Gleason-Score 2–6 im Sinne eines statistisch signifikant längeren Überlebens. Der Nutzen einer Hormontherapie vor Primärtherapie für alle Patienten ist jedoch nicht sicher nachgewiesen.

Nach einer Primärtherapie wird ebenfalls regelmäßig eine Hormontherapie notwendig, wobei die Frage nach dem Zeitpunkt kontrovers diskutiert wird. Als Indikation nach einer Operation gelten Befall der Samenblasen, positive Lymphknoten und ein positiver Absetzungsrand. Die Argumente, eine Hormontherapie erst nach einem PSA-Anstieg einzuleiten, sind: Gefahr einer Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen und Therapiekosten. Der PSA-Wert wird zu dieser Entscheidung unterschiedlich bewertet. Es gibt keine Zahlen, ab wann (tiefster PSA-Wert, Wiederanstieg, Anstiegsgeschwindigkeit usw.) man reagieren muß.

Für eine sofortige LHRHa-Therapie sprechen die Studie des Medical Research Council an über 900 Patienten und die von Messing 1999 im New England Journal of Medicine publizierten Daten bei Patienten mit PSA-Relaps nach radikaler Prostat-ektomie. Gegenüber einer verzögert einsetzenden Behandlung zeigen diese Vorteile bezüglich lokalem Progress, Metastasenschmerzen, krankheitsspezifischem Überleben und Gesamtüberleben.

Die Arbeitsgemeinschaft Medizinisch-Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) sieht derzeit als Standard die Gabe von LHRH-Analoga. Die Antiandrogen-Monotherapie stellt keine Standardbehandlung des metastasierten PCa dar. Aufwendige Studien, die derzeit laufen, werden in die Diskussion keine Klarheit bringen, da hier Antiandrogene gegen Placebo und nicht gegen andere Therapieformen randomisiert werden. Antiandrogene können eventuell im Progress unter einer LHRH-Analoga-Therapie eingesetzt werden.

---

## CHIRURGISCHE KASTRATION

---

Solange die Ergebnisse der intermittierenden Androgenblockade noch nicht vorliegen, ist die *Ablatio testis* bei Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre obsolet. Hier kann derzeit nur die medikamentöse Hormonablation erfolgen. Argumente für die *Ablatio testis* sind die geringeren Kosten und die Einfachheit des operativen Eingriffes. Die Nachteile liegen auf der Hand: irreversibler Eingriff, psychische Belastung des Patienten, Komplikation bei der OP, Folgeerscheinungen wie Hitze-wallungen, Schweißausbrüche, Impotenz, nachlassendes Interesse an Sexualität, Abnahme der Muskelkraft und Osteoporose. Weitere Symptome können entsprechend behandelt werden (palliative Radiatio, Bisphosphonate uvm.).

---

## WATCHFUL WAITING

---

Abwartendes Verhalten ist bei Patienten in hohem Lebensalter, mit erheblich eingeschränkter Lebenserwartung und/oder niedrigem Gleason-Score – unter 3-monatigen PSA-Kontrollen – zu rechtfertigen.

## EXPERIMENTELLE THERAPIE

Experimentelle Ansätze zur Behandlung des PCa bleiben wenigen Zentren vorbehalten. Es handelt sich um korrigierende Gentherapie in Form von zellreduzierender oder zytotoxischer Therapie. Die Strategie ist eine Stimulierung der körpereigenen Immunantwort, Induktion des Zelltodes durch Suizidgene, Unterdrückung der Onkogene durch Antisense-Moleküle und Einführung von Tumorsuppressorgenen.

**Literatur:** beim Verfasser.



### **Prof. Dr. med. Andreas J. Gross**

*Approbation 1987, Promotion 1988, Habilitation 1997, Apl. Professor 2001. 1995 Facharzt für Urologie, Oberarzt.*

*Berufliche Laufbahn: Von 1987 bis 1988 Wiss. Angestellter im Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, 1988 Klinik für Urologie und Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck, 1989 Klinik für Urologie, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, 1992 Klinik für Urologie, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, 1993 Klinik für Urologie, Georg-August-Universität Göttingen. Seit 01.11.2000 Chefarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie, Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach.*

### **Korrespondenzadresse:**

*ChA Prof. Dr. med. Andreas J. Gross  
Marienkrankenhaus  
D-51465 Bergisch Gladbach, Dr.-Robert-Koch-Str. 18  
E-mail: [agross@mkh-bgl.de](mailto:agross@mkh-bgl.de)*

# 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](#)