



STATE OF THE ART

Prostatakarzinom

Rund 65.000 Männer in Österreich leiden aktuell an einem Prostatakarzinom; wichtigster Risikofaktor ist das Alter. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben 30 Prozent der Betroffenen bereits Metastasen. Bei der Prostatektomie selbst nimmt die Zahl der offenen Zugänge deutlich ab, während im Gegenzug laparoskopische und Roboter-assistierte Eingriffe weltweit steigen.

Anton Ponholzer und Sebastian Lenart*

Einleitung und aktuelle Entwicklungen

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist in Österreich nach wie vor die häufigste Krebserkrankung des Mannes und macht 25 Prozent der Inzidenz aller Karzinome aus. Zurzeit leben circa 65.000 Männer in Österreich mit dieser Diagnose, rund 5.700 Männer erkranken pro Jahr neu und knapp 1.200 versterben jährlich daran. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre. Während die Inzidenz seit 2013 wieder steigend ist, ist die Mortalität rückläufig und sank seit 2003 um 33 Prozent. Das relative Fünf-Jahres-Überleben stieg in den vergangenen 20 Jahren um mehr als 14 Prozent und beträgt in Österreich 91 Prozent (2010 bis 2014; 1990 bis 1994: 77 Prozent). Einerseits ist das auf die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien für Patienten mit Metastasen und andererseits auf den Zeitpunkt der Diagnose in früheren Krankheitsstadien dank Vorsorgeuntersuchungen zurückzuführen.

Das Prostatakarzinom ist dennoch nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste aller tödlich verlaufenden Krebserkrankungen und steht an achter Stelle bei der Betrachtung aller Todesursachen. Die Prognose hängt stark vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab. Daher hat die Prostatakrebs-Früherkennung große Bedeutung. Dank der PSA (Prostata-spezifischen Antigen)-basierten Vorsorgeuntersuchung werden immer häufiger Tumore in frühen Stadien entdeckt. Etwa 70 Prozent der Tumore werden in einem kurativ behandelbaren Stadium diagnostiziert. In circa 30 Prozent der Fälle ist das Karzinom bereits metastasiert und nicht mehr heilbar. Für beide Stadien sind große Entwicklungsschritte im vergangenen Jahrzehnt zu verzeichnen und zahlreiche neue therapeutische Ansätze etabliert worden.

Zur Objektivierung und Validierung qualitätsbestimmender Prozesse beziehungsweise Ergebnisse in der Behandlung von Patienten ist in den vergangenen Jahren der Trend zur Zertifizierung zu Zentren durch externe Zertifizierungsgremien entstanden. Die Deutsche Krebsgesellschaft führt solche Zertifizierungen von Prostatakrebszentren durch.

Ätiologie und Prävention

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist, während die Ursachen für die Entstehung des Tumors weitgehend unbekannt sind. Nach der Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) Datenbank des National Cancer Institute in den USA liegt die Inzidenz in der Altersgruppe unter 40 Jahren bei 0,7/100.000 und in der Gruppe der 65- bis 69-Jäh-

rigen bei 905/100.000. Autopsie-Studien zeigten eine Prävalenz von 59 Prozent in der Gruppe der über 79-Jährigen.

Der Einfluss genetischer Faktoren ist bis heute nicht eindeutig geklärt; ein familiäres Risiko jedoch gut dokumentiert. Das Risiko für eine Erkrankung ist bei Verwandten ersten Grades von Prostatakrebs-Erkrankten doppelt so hoch und korreliert sowohl mit der Anzahl an erkrankten Verwandten als auch deren Erkrankungsalter. In dieser Gruppe ist der Diagnosezeitpunkt sechs bis sieben Jahre früher. Daher sollte Betroffenen eine Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung bereits fünf Jahre früher als familiär nicht vorbelasteten Männern empfohlen werden. Bei ungefähr neun Prozent sind vererbliche Ursachen nachzuweisen, wobei circa 100 Genloci-Defekte bereits identifiziert wurden (BRCA 1/2, HOXB13, und andere). Eine genetische Testung wird jedoch nicht empfohlen.

Diagnose

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms wird mithilfe einer Biopsie gestellt. Die Indikation zur Biopsie kann aufgrund eines suspekten rektalen Tastbefunds bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU), eines suspekten PSA-Werts beziehungsweise PSA-Verlaufs oder wegen Auffälligkeiten in einem bildgebenden Verfahren gestellt werden.

PSA – Quo vadis?

Über die PSA-Testung wird bereits seit vielen Jahren in den urologischen Fachgesellschaften diskutiert. Sie ist heutzutage jedoch aus der Vorsorgeuntersuchung nicht mehr wegzudenken und stellt einen integralen Bestandteil der Krebsvorsorge dar. Das PSA ist zwar spezifisch für die Prostata, kann aber sowohl bei benignen als auch malignen Erkrankungen erhöht sein. Ein niedriger PSA-Wert schließt ein Karzinom nicht aus, genauso wenig bedeutet ein höherer Wert zwangsläufig ein Karzinom. Ein Grenzwert von 4 ng/ml wird als sinnvoll erachtet, muss jedoch stets im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie Klinik, Alter, Komorbiditäten, Prostatavolumen, DRU sowie vor allem im Verlauf beurteilt werden. Ein einmalig erhöhter PSA-Wert sollte im Sinne der Risiko-Stratifizierung nach einigen Wochen unter denselben Umständen kontrolliert werden. Bei einem einmalig erhöhten PSA-Wert ohne Nachweis einer Infektion sollte keine empirische Antibiotikagabe erfolgen.

Durch die PSA-basierte Vorsorge konnten – auch in Österreich – die Sterberaten gesenkt werden. Der PSA-Wert sollte jedoch nicht für ein populationsbasiertes, sondern für ein opportunistisches beziehungsweise Risiko-adaptiertes Screening genutzt »

- » werden. Ein Basis- oder Ausgangswert ist dazu notwendig, um in weiterer Folge individualisiert – also angepasst an das Risikoprofil des Basiswerts, der Vorgeschichte des Patienten, der Familienanamnese und der Komorbiditäten – die weitere Teststrategie mit dem Betroffenen vereinbaren zu können. Die ersten Ergebnisse der in Deutschland aktuell laufenden PRO-BASE-Studie, bei der 47.000 Männer im Alter von 45 Jahren ohne Risiko-Stratifizierung einem PSA-Test unterzogen wurden, zeigen, dass bei circa 90 Prozent der Basis-PSA-Wert im Niedrig-Risikobereich lag. Eine Wiederholung des PSA-Tests sollte hier nach fünf Jahren erfolgen. Bei circa 50 Prozent der Teilnehmer in der Hochrisikogruppe (PSA > 3 ng/ml) bestätigte sich der erhöhte Wert in einer Kontrollmessung nicht. Auch bei diesen Männern kann das weitere Screening adaptiert werden. Nur bei circa 0,8 Prozent der untersuchten Probanden musste eine weitere Diagnostik empfohlen werden und nur bei einem Drittel von ihnen wurde ein Karzinom identifiziert. In den nächsten Jahren wird sich zeigen, ob das Risiko-adaptierte, altersabhängige Screening den Vorteil der Reduktion von Überdiagnosen gewähren kann.

Der PSA-Wert spielt überdies eine wesentliche Rolle sowohl in der Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie als auch im Verlauf von Patienten mit Metastasen. Ein erneuter PSA-Anstieg auf über 0,2 ng/ml nach einer Operation beziehungsweise um 2 ng/ml über den Nadir (niedrigster gemessener Wert; „Phoenix-Definition“) nach einer Bestrahlung wird als biochemisches Rezidiv bezeichnet und erfordert gegebenenfalls eine weiterführende Therapie.

Prostatabiopsie

Die Ultraschall-gezielte transrektal durchgeführte Prostatabiopsie in zwei Ebenen ist der Goldstandard bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Dabei werden zehn bis zwölf Stanznadeln nach einem standardisierten Schema aus der Prostata entnommen. Der Eingriff findet in Lokalanästhesie statt, im besten Fall mittels periprostaticem Block und mit oraler perioperativer Antibiose. Ein perinealer Zugang beziehungsweise eine sogenannte in-bore Biopsie, also eine MRT-gesteuerte Biopsie, sind ebenfalls möglich.

Mittlerweile wird die Durchführung einer multiparametrischen MRT (mpMRT) vor einer Erstbiopsie bei Biopsie-naiven Patienten empfohlen, sodass zusätzlich gezielte Proben mit einem Computer-gestützten Navigationssystem aus suspekten Arealen entnommen werden können (Fusionsbiopsie). Sie ist Teil der Primärdiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms und sollte nicht als Routinediagnostik im Rahmen der Vorsorge angewendet werden.

Die MRT muss multiparametrisch durchgeführt werden; eine ausschließliche Unterbauch-MRT genügt nicht. Bei der mpMRT werden eine T2-gewichtete und zumindest eine funktionelle Bildgebungstechnik (DWI, DCE) durchgeführt. Dabei werden Areale in der Prostata, die ein verändertes Kontrastmittelverhalten aufweisen, nach einem standardisierten Schema beurteilt und entsprechend der PI-RADS v2-Klassifikation (Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2) eingestuft. Auffällige Areale werden im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms eingeteilt: Bei einem PI-RADS-Score von 1-2 ist ein Karzinom unwahrscheinlich, daher sollte bei diesem Wert auch keine Zielbiopsie erfolgen. Bei einem PI-RADS-Score 4 ist die Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom erhöht (27 Prozent) und bei Score 5 sehr wahrscheinlich (88 Prozent). Bei einem PI-RADS Score von 3 ist eine genauere Zuordnung nicht möglich (15 Prozent). Bei den Werten PI-RADS 3-5 sollten Zielstanzen entnommen werden.

Die mpMRT hat vor allem in Hinblick auf aggressivere oder größere Tumore eine gute Sensitivität. Mit den entsprechenden Qualitätsstandards durchgeführte MRTs können unter Umständen Karzinome entdeckt werden, die mit einer reinen systematischen Biopsie womöglich übersehen würden. Allerdings kann durch eine unauffällige MRT und weiterhin bestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms auf eine Biopsie nicht verzichtet werden. Die Indikation sollte stets Risiko-adaptiert und mit Bedacht auf die therapeutischen Konsequenzen einer Diagnose gestellt werden. Schwerwiegende Komplikationen nach Prostatabiopsien sind selten (< ein Prozent). Mildere Komplikationen sind Hämatospermie (37 Prozent bis zu vier bis sechs Wochen) gefolgt von prolongierter Hämaturie (> ein Tag; 14 Prozent), Infektionen oder Fieber (circa drei bis vier Prozent).

Empfehlung*

Früherkennung führt zu einer erhöhten Detektionsrate von Tumoren in frühen Stadien. Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als zehn Jahre haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko kann diese bereits ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden. Empfohlen wird eine Basisuntersuchung mit DRU und PSA-Test.

* nach S3-Leitlinien S.1, 2019, Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft

Pathologie

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms basiert auf der histologischen Beurteilung des Biopsie-Präparates. Die Prostatazylinder werden entsprechend der ISUP 2014 Gleason Graduierung eingeteilt. Der Gleason Grad beurteilt das Prostatagewebe nach dem Grad der Entdifferenzierung des Prostatagewebes vom gesunden Gewebe mit der Note 1 für gut differenziert bis 5 für entdifferenziert. Für den Gleason Score werden der häufigste und der zweithäufigste addiert, sodass immer zwei Ziffern angegeben werden müssen. Ein Gleason Score ab 6 (3+3) kennzeichnet ein Prostatakarzinom und steigt bis 10 (5+5).

Prostatakrebs ist zumeist ein Adenokarzinom – in seltenen Fällen finden sich neuroendokrine oder kleinzellige Anteile, die ein deutlich aggressiveres Wachstumsmuster zeigen und eine hohe Metastasierungsgefahr in sich bergen. Manchmal lassen sich histologische Variationen feststellen. Diese sind Karzinom-suspekte Areale und stellen daher eine Indikation zur Re-Biopsie dar, da sie häufig zu Karzinomen werden: ASAP (atypical small acinar proliferation), Karzinom in 30 bis 50 Prozent oder $\geq$ drei Stansen hgPIN (high grade prostatic intraepithelial neoplasia), Karzinom in 20 bis 30 Prozent.

Klinik und Symptome

Da das Prostatakarzinom im Anfangsstadium oft nur langsam wächst und vor allem in der peripheren Zone entsteht, treten Beschwerden häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Dabei können lokale Beschwerden entstehen wie abgeschwächter Harnstrahl, Restharnbildung, Hämaturie oder Harnverhaltung, die auch im Rahmen benigner Prostatavergrößerungen auftreten und deshalb nicht typisch für ein Karzinom sind. Ein metastasiertes Stadium kann sich unter Umständen mit Knochenschmerzen bei ossärer Disseminierung, Anämie, Niereninsuffizienz oder Kachexie äußern. Tumore werden jedoch in den meisten Fällen bei asymptomatischen Patienten durch die Vorsorgeuntersuchung entdeckt.

Staging und Klassifikation

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird anhand von DRU (nach TNM-Klassifikation), PSA-Wert und Histologie in Hinblick auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit in drei Risikogruppen unterteilt:

- Niedriges Risiko: PSA $\leq$ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT1c-cT2a
- Intermediäres (mittleres) Risiko: PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
- Hohes Risiko: PSA $>$ 20 ng/ml oder Gleason-Score $\geq$ 8 oder $\geq$ cT2c

Anhand dieser Einteilung wird auch die Indikation für zusätzliche Staging-Untersuchungen gestellt. Niedrigrisiko-Karzinome benötigen keine bildgebenden Untersuchungen, außer die Patienten klagen über Knochenschmerzen. Patienten mit einem intermediären oder hohen Risiko benötigen eine Bildgebung mittels CT und Knochenszintigrafie. Bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Karzinom sollte eine MRT des Unterbauchs durchgeführt werden.

In den vergangenen Jahren gab es zunehmend Verbesserungen bei den nuklearmedizinischen Bildgebungen. So bekam die PET-CT eine bedeutende Rolle vor allem in der Rezidiv-Diagnostik. Diese PET Hybrid-Bildgebungen mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden können bereits bei sehr niedrigen PSA-Werten ($>$ 0,2 ng/ml) den Nachweis von Metastasen oder auf das Vorliegen eines Lokalrezidiv erbringen. Ihre Rolle im Primär-Staging ist bisher nicht eindeutig geklärt und daher sollte ihre Anwendung für dieses Setting nur in kontrollierten Studien erfolgen.

Die pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie dient als Staging-Verfahren – der therapeutische Benefit ist umstritten. Mittlerweile existieren zahlreiche Nomogramme zur Abschätzung des Risikos eines Befalls pelviner Lymphknoten. Bei entsprechender Risikokonstellation wird daher eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie durchgeführt. Dadurch ist ein korrektes Lymphknoten-Staging in 94 Prozent der Fälle möglich.

Therapie

Die Behandlung des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium, dem Alter, den Komorbiditäten und der geschätzten Lebenserwartung. Grundsätzlich gelten für metastasierte und nicht metastasierte Karzinome unterschiedliche Behandlungsstrategien: Während bei lokal begrenzten/fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ein kurativer Therapieansatz angestrebt werden sollte, ist dies für bereits metastasierte Erkrankungen nicht möglich.

Lokal begrenztes/ fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Bei der Behandlungsplanung des nicht metastasierten Prostatakarzinoms werden das Tumorstadium, etwaige Komorbiditäten und die geschätzte Lebenserwartung berücksichtigt. Die Planung soll in Absprache mit dem Patienten erfolgen und eine gemeinsame Empfehlung von Urologie und Strahlentherapie beinhalten.

»

» • **Aktive Überwachung (Active surveillance)**

Viele Männer mit einem Prostatakarzinom werden nicht von einer kurativen Therapie profitieren, da ihr Krebs-spezifisches Mortalitätsrisiko äußerst gering ist und keine Einschränkung ihrer Lebensqualität zu erwarten ist. Die Prostatakarzinom-Diagnostik hat sich in den letzten Jahren entscheidend geändert, sodass viele Karzinome früh entdeckt werden und womöglich gar keine klinische Signifikanz haben. Bei dieser sogenannten „Überdiagnose“ würde eine aktive Therapie eine „Übertherapie“ bedeuten. In der europäischen Screening-Studie ECRSPC betrug der Anteil an Patienten, bei denen ein klinisch nicht signifikanter Tumor behandelt wurde, 54 Prozent. Diese Patienten profitieren hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht von einer aktiven Therapie.

Eine Strategie, diagnostizierte Niedrigrisiko-Karzinome zu beobachten und erst zum richtigen Zeitpunkt zu therapieren, ist die „active surveillance“. Patienten mit einem Prostatakarzinom mit dem niedrigsten Progressionsrisikoprofil (PSA $\leq$ 10 ng/ml; cT1c, cT2a; Karzinom in $\leq$ 2 Stanzungen ($\leq$ 50 Prozent Befall) Gleason Score 6 (3+3) oder eine Stanze ($<$ 33 Prozent Befall) Gleason Score 7 (3+4)) können bei regelmäßigen Kontrollen aktiv überwacht und gegebenenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt oder gar nicht behandelt werden, da die Mortalität von unbehandelten Niedrigrisiko-Karzinomen nach zehn Jahren circa ein Prozent beträgt.

Die Nachkontrollen beinhalten PSA-Bestimmungen, DRU und Re-Biopsien mit vorheriger mpMRT alle zwölf bis 18 Monate in den ersten drei Jahren. Bei stabilem Befund können die Biopsie-Intervalle auf drei Jahre verlängert werden. In 20 bis 40 Prozent wird die active surveillance auf Wunsch des Patienten abgebrochen, in circa 20 Prozent wegen der Tumorprogression. Bei Patienten hingegen, die für eine kurative Therapie nicht infrage kommen, da ihre geschätzte Lebenserwartung unter zehn Jahren liegt, kann ein beobachtendes Zuwarten (watchful waiting) gewählt und im Falle einer Symptomatik palliativ behandelt werden (palliative TURP bei rezidivierender Hämaturie oder Harnverhaltungen, Harnableitungen bei Hydronephrosen, Schmerztherapie, Hormontherapie, usw.).

Während active surveillance einen kurativen Therapieansatz zum passenden Zeitpunkt verfolgt (Ziel: Übertherapie vermeiden, kurativ), ist watchful waiting ein palliatives Verfahren, bei dem Patienten-spezifisch, symptomlindernde Behandlungen gesetzt werden (Ziel: Beschwerden lindern, palliativ).

• **Radikale Prostatektomie**

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie besteht beim lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzi-



Die Fusionsbiopsie ist Teil der Primärdiagnostik.

nom bei einem Mann mit einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren. Die Operation beinhaltet immer die Entfernung der Prostata und der Samenblasen. Eine pelvine Lymphadenektomie erfolgt entsprechend der Risiko-Stratifizierung. Eine prospektiv randomisierte Studie zeigte für diese Patienten, dass eine radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression, das Risiko von Fernmetastasen, die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität sowie die Gesamtmortalität gegenüber keiner Therapie senkt. Nach einer radikalen Prostatektomie sollte der PSA-Wert bei $<$ 0,1 ng/ml liegen. Geringe Schwankungen zwischen 0,0 und 0,2 ng/ml werden akzeptiert.

Aktuell wird diese Operation über einen offenen, retropubischen oder (seltener) perinealen, laparoskopischen oder Roboter-assistierten Zugang durchgeführt. Während die offenen Zugänge deutlich abnehmen, nehmen laparoskopische und Roboter-assistierte Zugangswege weltweit zu. Innerhalb eines Jahrzehnts ist in den USA die Roboter-assistierte radikale Prostatektomie (RARP), nachdem sie nur in einigen wenigen high-volume centers durchgeführt wurde, nun in der Mehrzahl der urologischen Kliniken verfügbar. Auch in Österreich stieg die Anzahl an Kliniken, die ein Roboter-assistiertes System nutzen, in den letzten Jahren. Zurzeit liegen keine randomisierten Studien vor, die einen klaren Vorteil für eine der Techniken zeigen. Der Roboter-assistierte Zugang scheint hinsichtlich Komplikationen (Wundinfekte) und Blutverlust überlegen zu sein und reduziert die Dauer des Spitalsaufenthalts. Die perioperativen Komplikationsraten sind bei allen Zugangswegen gering ($<$ fünf Prozent).

Neben den onkologischen Aspekten der Operation, die das Ziel einer R0-Resektion verfolgen, sind auch funktionelle Parameter wichtig für die Messung einer Ergebnisqualität. Im Verlauf

stellen Kontinenz- und Potenzraten die wichtigsten Nebenwirkungen der Operation dar. Die Datenlage schwankt stark; jedoch zeigen die meisten Arbeiten Kontinenz-Raten von circa 80 Prozent nach einem Jahr. Abhängig von nervenschonenden Techniken können Potenzraten circa 50 Prozent nach einem Jahr erzielt werden. Oft ist der Gebrauch von PDE-5-Inhibitoren oder anderen Supportiv-Maßnahmen gegen die erektile Dysfunktion erforderlich.

• **Bestrahlung**

Die Bestrahlung der Prostata kann ebenfalls beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumorstadium aller Risikogruppen mit kurativer Intention durchgeführt werden. Heute stellt die Dosis-eskalierte, Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) unter Einsatz von bildgeführten Techniken (IGRT) den Goldstandard für die Bestrahlung dar. Zusätzlich wird, abhängig vom Tumorstadium, eine Hormonblockade von sechs Monaten (intermediäres Risiko) oder zwei bis drei Jahren (hohes Risiko) empfohlen. Eine Hypofraktionierung, also eine höhere Strahlendosis pro Sitzung bei reduzierter Sitzungsanzahl, zeigte bisher keine Unterlegenheit gegenüber den herkömmlichen Strahlungsintervallen.

Für Niedrigrisiko-Tumore ist eine low-dose Brachytherapie (LDR-BT) mit einer permanenten Implantation von Seeds in die Prostata möglich. Bei allen Risikostufen ist auch eine high-dose Brachytherapie (HDR-BT) möglich, bei der die Strahlungsquellen temporär implantiert und mit einer externen Strahlentherapie kombiniert (afterload-Technik) werden können.

Fokal ablative Verfahren (TOOKAD, HIFU, Kryotherapie, Elektrovaporisation, etc.) aber auch die Protonentherapie sind zurzeit experimentell und werden als Primärtherapie nicht empfohlen.

Die Strahlentherapie kommt auch bei der Behandlung von Lokalrezidiven nach einer kurativ intendierten radikalen Prostatektomie oder bei Metastasen zum Einsatz. Nach Feststellung eines biochemischen Rezidivs (PSA-Anstieg nach Operation auf $\geq 0,2$ ng/ml) ohne Nachweis von Metastasen beziehungsweise bildgebendem Nachweis eines Lokalrezidivs wird eine Salvage-Radiatio empfohlen.

Metastasiertes Prostatakarzinom

30 Prozent der Patienten mit einem Prostatakarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen. Fernmetastasen können jedoch auch bei Patienten nach einer erfolgreichen Primärtherapie auftreten. Diese Gruppe wird als hormonsensitives, metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet und wird von jener Gruppe unterschieden, die unter einer bereits laufenden

Hormontherapie progredient wird und eine Metastasierung erfährt und daher als kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Der PSA-Wert spielt eine wesentliche Rolle sowohl in der Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie, für die Diagnose eines Lokalrezidivs oder biochemischen Rezidivs aber auch für den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit Metastasen. Karzinome, bei denen eine erneute PSA-Erhöhung trotz laufender Hormontherapie festgestellt wird, jedoch mit der Bildgebung kein Nachweis von Metastasen gelingt, bezeichnet man als kastrationsresistente, nicht metastasierte Prostatakarzinome. Häufig zeigen sich jedoch im Laufe der weiterführenden Therapie Metastasen.

• **Hormontherapie**

Die Androgendeprivations-Therapie stellt die Grundlage jeder Therapie im metastasierten Stadium dar. Ziel ist die Suppression der Testosteronproduktion oder eine Hemmung der Testosteronwirkung. Der Hormonentzug ist in verschiedenen Stadien und auf mehreren Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse möglich (Orchiektomie, GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, Antiandrogene). Sie wird kombiniert angeboten: entweder im kurativen Setting bei intermediate/high-risk Tumoren während der Bestrahlung oder im palliativen, metastasierten Setting, zum Beispiel mit einer Chemotherapie. Ziel ist ein Serumtestosteronspiegel unter dem Kastrationsniveau (Testosteron < 50 ng/dl = $1,5$ nmol/l).

Die älteste Methode ist die subkapsuläre Orchiektomie, bei der das Hodenparenchym operativ entfernt wird. Diese Technik zeigt den schnellsten Wirkungseintritt – das Testosteron ist bereits nach zwölf Stunden unter dem Kastrationslevel. Viele Männer empfinden diesen Eingriff jedoch als Einschnitt in ihr Geschlechtsbild und lehnen ihn ab.

Die kontinuierliche GnRH-Rezeptorbindung durch Analoga in der Hypophyse bewirkt durch eine Downregulation der hypophysären Rezeptoren eine reduzierte Sekretion der Gonadotropine nach circa zwei bis drei Wochen. Initial kann die Rezeptorbindung zu einem Anstieg von LH/FSH führen, was als „flare-up“-Phänomen bezeichnet wird und mit der zusätzlichen Gabe von Antiandrogenen überbrückt werden kann.

GnRH Antagonisten hemmen die GnRH-Rezeptoren und führen daher zu keinem „flare-up“. Das Kastrationslevel ist nach ungefähr drei Tagen erreicht.

Antiandrogene hemmen als kompetitive Androgen-Rezeptorblocker die Testosteronwirkung intrazellulär. Sie haben keine »

- » Wirkung auf das zirkulierende Testosteron und sind daher im Nebenwirkungsprofil günstiger.

Die Hormonentzugstherapie zeigt besonders bei langfristiger Anwendung erhebliche Nebenwirkungen. Hitzewallungen, Schwitzen, kognitive Veränderungen, Müdigkeit oder Anämien können bei allen Arten der Hormonblockade auftreten. Verminderte Erektionsfähigkeit und Libidoverlust können ebenfalls bei allen Arten auftreten, sind jedoch bei Antiandrogenen deutlich seltener. Eine häufige Nebenwirkung der Antiandrogene ist die Gynäkomastie (Risiko: über 50 Prozent, prophylaktische Bestrahlung vor Therapiebeginn senkt das Risiko (44 Prozent versus 78 Prozent); prophylaktische Gabe von Tamoxifen ebenfalls möglich). Osteoporose ist eine häufige Komplikation der langfristigen Hormontherapie durch Orchiektomie oder GnRH-Analoga/-Antagonisten. Antiandrogene hingegen sind nicht mit einer Osteoporose assoziiert; dafür ist das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

• Chemotherapie

Eine Chemotherapie mit Docetaxel (TAXOTERE®) steht seit 2004 für Patienten mit einem kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinom zur Verfügung. Bis dahin gab es für Patienten in diesem Stadium außer der Hormonblockade keine gesicherten, erfolgreichen Therapiekonzepte. Docetaxel zeigte damals eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens um 2,5 Monate gegenüber der Standardtherapie.

Seit 2014 wird auf Basis der CHAARTED-Studie Docetaxel auch für das hormonsensitive metastasierte Stadium angewandt. Für Patienten mit hoher Tumormasse ergibt sich ein medianer Überlebensvorteil von circa zehn bis 17 Monaten. Als second-line Chemotherapie steht mit Cabazitaxel ein weiteres Taxan zur Verfügung.

• Neue Antiandrogene

Neue Antiandrogene inhibieren entweder den Androgenrezeptor-Signalweg oder enzymatisch die Testosteronproduktion. Sie werden in allen drei Stadien des systemisch fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verwendet.

Aktuell stehen Patienten im hormonsensitiven, metastasierten Stadium vier Präparate für eine Behandlung zur Verfügung. Alle Studien zeigten eine Reduktion der Sterblichkeitsrate in Placebo-kontrollierten Studien. Neben Docetaxel konnten mit der STAMPEDE-Studie und der LATITUDE-Studie ein Vorteil hinsichtlich Progression und Gesamtüberleben zugunsten des steroidal CYP17A1-Inhibitors Abirateron (ZYTIGA®) gezeigt werden. Seit 2020 ist auch Apalutamid (ERLEADA®), ein Androgenrezeptorinhibitor, für diese Indikation zugelassen. Enzaluta-

mid (XTANDI®) ist ein intrazellulärer Androgenrezeptorblocker mit einer höheren Affinität als die anderen Antiandrogene, das Zulassungsverfahren in Europa läuft allerdings noch.

Im kastrationsresistenten metastasierten Stadium lassen sich Veränderungen am Androgenrezeptor nachweisen (Genamplifikation, Bcl-2-Gen-Überexpression, erhöhte Androgenrezeptordichte), was einen adaptiven Mechanismus des Tumors gegenüber der Androgenblockade vermuten lässt. Die Überlebensdauer liegt in diesem Stadium bei 40 bis 60 Monaten. Mehrere Therapieoptionen stehen heutzutage zur Verfügung.

Für das nicht metastasierte kastrationsresistente Stadium konnte bis vor einigen Jahren keine Erweiterung der Therapie angeboten werden. Seit 2018/2019 kommen Enzalutamid beziehungsweise Apalutamid zum Einsatz. Mit Darolutamid (NUBEQA®) steht seit 2020 ein weiterer Androgenrezeptorinhibitor zur Verfügung.

Für Patienten, bei denen eine BRCA 1/2 Mutation nachgewiesen wurde, steht seit 2020 der PARP-Inhibitor (OLAPARIB®), ein Hemmstoff der DNA-Reparatur in den Krebszellen, zur Verfügung.

Radium223 ist ein Alphastrahler, der bei symptomatischen Patienten (Knochenschmerzen) im kastrationsresistenten, ossär metastasierten Stadium, bei Progression nach zwei vorherigen Tumorthapien angewendet werden kann.

Die ultima ratio bei der Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die Lutetium177-PSMA-Radioligandentherapie, die jedoch ausschließlich im Rahmen von Studien angeboten wird. ☉

Literatur bei den Verfassern

***) Priv. Doz. Dr. Anton Ponholzer, Dr. Sebastian Lenart.**
Beide: Abteilung für Urologie und Andrologie/Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Johannes-von-Gott Platz 1, 1020 Wien, Tel.: 01/211 21/3550; Korrespondenzadresse: sebastian.lenart@bbwien.at

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Horninger

Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause

Universitätsklinik für Urologie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Universitätsklinik für Urologie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 17. Mai 2021 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,
Faxnummer: 01/376 44 86
E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name:

ÖÄK-Arztnummer: | | | | | — | | | |

Adresse:

E-Mail-Adresse:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- ☐ Turnusarzt/Turnusärztin
- ☐ Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- ☐ Facharzt/Fachärztin für

- ☐ Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- ☐ Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- ☐ < 30 ☐ 31–40 ☐ 41–50 ☐ 51–60 ☐ > 60

1) Ein 57-jähriger Patient fragt, was Bestandteil einer Vorsorgeuntersuchung für ein Prostatakrebs-Screening ist. Er ist beschwerdefrei – in der Familie sind keine Prostatakrebs-erkrankungen bekannt. Sie empfehlen: (eine Antwort richtig):	
☐	a) PSA-Bestimmung und multiparametrische MRT der Prostata
☐	b) Keine, da keine Beschwerden bestehen
☐	c) PSA-Bestimmung
☐	d) PSA-Bestimmung, Digitale rektale Untersuchung
2) Ein 69 Jahre alter Mann (arterielle Hypertonie/Diabetes mellitus Typ 2) hat einen PSA-Wert von 6,0 ng/ml. Ein früherer Wert zwei Jahre zuvor ergab 3,9 ng/ml. Was schlagen Sie vor? (eine Antwort richtig)	
☐	a) orale Antibiose mit Ciprofloxacin für 14 Tage
☐	b) Erneute PSA-Kontrolle in circa acht Wochen
☐	c) Keine weiteren Maßnahmen notwendig
☐	d) Prostatabiopsie
3) Bei einem 65-jährigen Patienten bestehen wiederholt erhöhte PSA-Werte. Der letzte PSA-Wert lag bei 6,2 ng/ml. Was empfehlen Sie? (eine Antwort richtig)	
☐	a) Durchführung einer multiparametrischen MRT der Prostata und gegebenenfalls eine Fusionsbiopsie
☐	b) Weiterhin PSA-Kontrollen
☐	c) Durchführung einer multiparametrischen MRT, eines CT Stagings Th/Abd und einer Knochenszintigrafie
☐	d) Aufgrund der PSA-Werte liegt ein Prostatakarzinom vor; eine Biopsie würde eine Therapie verzögern, daher bestehen die Behandlungsmöglichkeiten: radikale Prostatektomie oder Bestrahlung
4) Bei einem 72-Jährigen wurde ein Prostatakarzinom (Gleason Score 6 (3+3) in 2/12 Stenzen, circa 35 Prozent der Stenzen befallen, PSA 5,8 ng/ml) festgestellt. Die rektale Tastuntersuchung ist unauffällig. Wozu raten Sie? (eine Antwort richtig)	
☐	a) Sowohl Bestrahlung als auch eine radikale Prostatektomie oder active surveillance sind gleichwertige Behandlungsoptionen
☐	b) Staging (CT Th/Abd, Knochenszinti) zur korrekten Beurteilung des Tumorstadiums
☐	c) Hormonblockade mit Antiandrogenen (wegen besserem Nebenwirkungsprofil)
☐	d) Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)
5) Bei einem Patienten wurde vor zwei Jahren eine RARP aufgrund eines Prostatakarzinoms durchgeführt. Der PSA-Wert danach lag bei < 0,01 ng/ml. In der aktuellen Blutuntersuchung liegt der PSA-Wert bei 0,09 ng/ml. Wie beraten Sie den Patienten? (eine Antwort richtig)	
☐	a) Es liegt ein biochemisches Rezidiv vor. Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard
☐	b) Der PSA-Wert liegt in der Norm. Ein biochemisches Rezidiv ist definiert ab > 0,2 ng/ml
☐	c) Keine weiteren PSA-Testungen mehr durchführen
☐	d) Aufgrund des metastasierten Stadiums ist eine Chemotherapie zu empfehlen
6) Anhand dieser Kriterien wird ein Prostatakarzinom als high-risk Tumor eingeteilt (zwei Antworten richtig):	
☐	a) PSA > 20 ng/ml
☐	b) PSA 10–20 ng/ml
☐	c) Gleason Score 7 (3+4) oder 7 (4+3)
☐	d) Gleason Score 9 (4+5)

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0