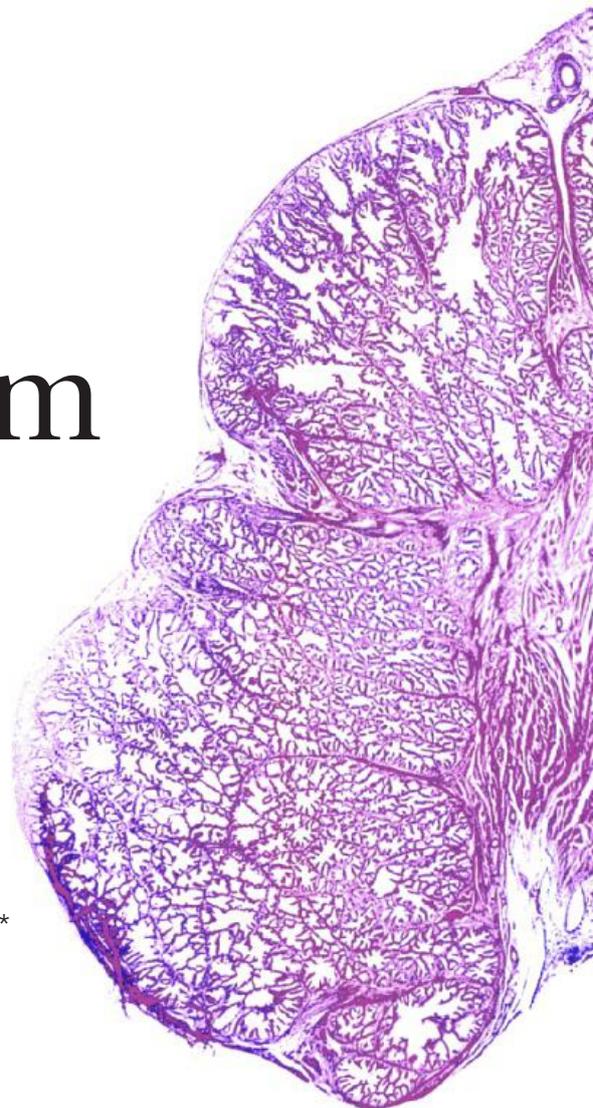


Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste aller tödlich verlaufenden Krebserkrankungen und steht an sechster Stelle aller Todesursachen. Ein familiäres Risiko ist gut dokumentiert. Bei der Diagnostik zeigt die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) vor allem bei aggressiveren oder größeren Prostatakarzinomen gute Sensitivität.

Anton Ponholzer und Sebastian Lenart*



Einleitung und aktuelle Entwicklungen

Mit 23 Prozent aller Krebserkrankungen stellt das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) die häufigste Krebserkrankung bei österreichischen Männern dar. Rund 60.000 Männer in Österreich leben aktuell mit dieser Diagnose; pro Jahr gibt es rund 4.500 Neuerkrankungen und knapp 1.000 Todesfälle. Obwohl Inzidenz und Mortalität rückläufig sind, ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste aller tödlich verlaufenden Krebserkrankungen und steht an sechster Stelle aller Todesursachen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren.

Mithilfe der PSA (Prostata-spezifischen Antigen)-basierten Vorsorgeuntersuchung werden Tumore immer häufiger in frühen Stadien entdeckt. Heutzutage werden etwa 70 Prozent der Tumore in einem kurativ behandelbaren Stadium diagnostiziert; in rund 30 Prozent der Fälle hat das Karzinom bereits metastasiert. Für beide Stadien wurden im letzten Jahrzehnt zahlreiche neue therapeutische Ansätze etabliert.

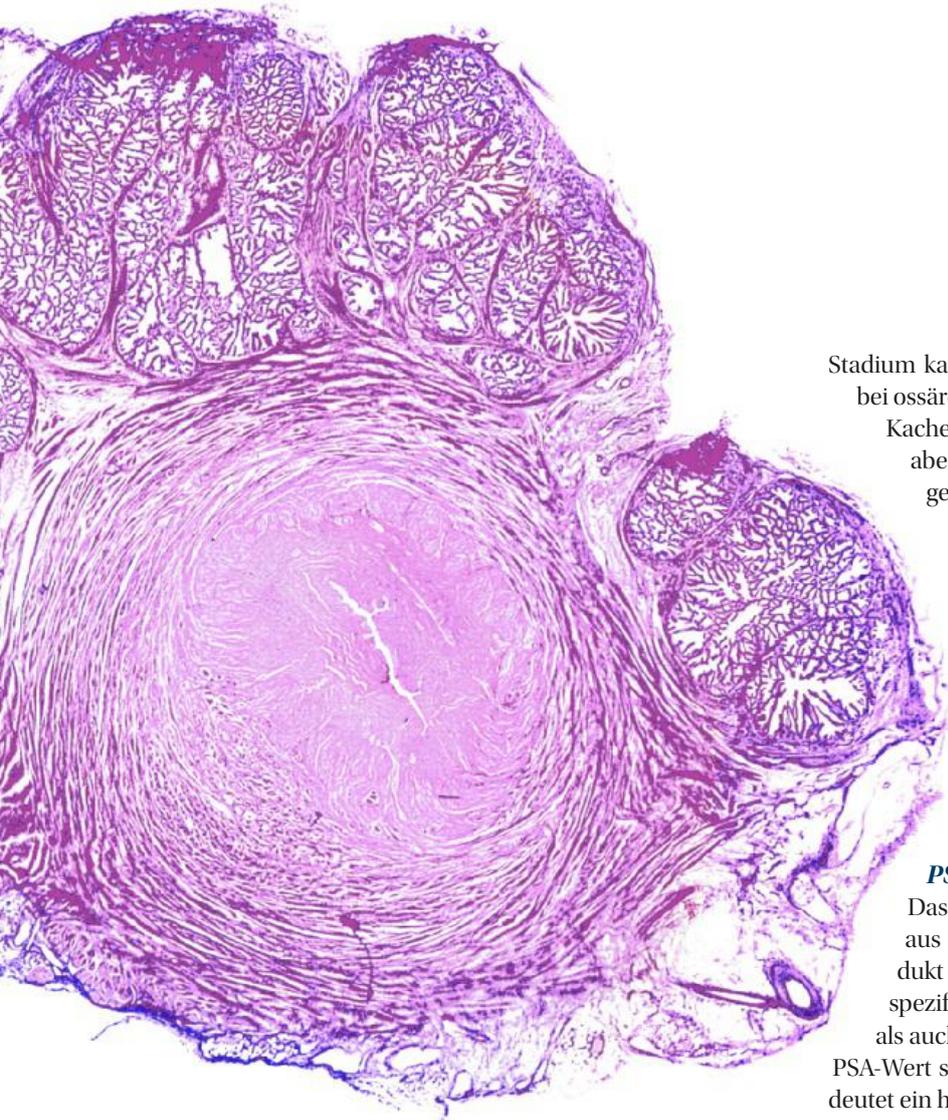
Die Prognose beim Prostatakrebs hängt stark vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab; umso größer ist deshalb die Bedeutung der Früherkennung. Das relative Fünf-Jahres-Über-

leben ist in Österreich von 90 Prozent (1987 bis 2002) auf 92 Prozent (2008 bis 2012) gestiegen.

Ätiologie und Prävention

Wie epidemiologische Untersuchungen zeigen, ist das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Nach der Surveillance, Epidemiology and End Result-Datenbank des National Cancer Institutes in den USA liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen bei 0,7/100 000 und bei 65- bis 69-Jährigen bei 905/100 000. Autopsie-Studien zeigen eine Prävalenz von 59 Prozent bei über 79-Jährigen. Die Ursachen für die Entstehung des Tumors sind aber weitgehend unbekannt.

Der Einfluss von genetischen Faktoren ist bis heute nicht eindeutig geklärt; ein familiäres Risiko ist jedoch gut dokumentiert. Bei Verwandten ersten Grades von Erkrankten ist das Risiko doppelt so hoch und korreliert mit der Anzahl an erkrankten Verwandten sowie deren Erkrankungsalter. Bei diesen Personen erfolgt die Diagnose sechs bis sieben Jahre früher. Dieser Gruppe sollte eine Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung daher bereits fünf Jahre früher empfohlen werden



als familiär nicht vorbelasteten Männern. Bei ungefähr neun Prozent können vererbliche Ursachen nachgewiesen werden; etwa 100 Genloci-Defekte wie BRCA 1/2, HOXB13 sind bereits identifiziert worden. Eine genetische Testung wird jedoch nicht empfohlen.

Obwohl geographische Unterschiede in den Inzidenzraten vorliegen, ist nicht geklärt, ob Umwelteinflüsse einen Risikofaktor darstellen. Ein protektiver Einfluss von bestimmten Nahrungsmitteln, Medikamenten oder Lifestyle-Faktoren auf die Prävention oder Risikoreduktion konnte in aussagekräftigen, randomisierten Studien (SELECT-Studie, PCPT-Studie, REDUCE-Studie) ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Klinik und Symptome

Da Prostatakarzinome im Anfangsstadium oft nur langsam wachsen und vor allem in der peripheren Zone entstehen, treten Beschwerden häufig erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Tumore werden vor allem durch lokale Beschwerden wie abgeschwächter Harnstrahl, Restharnbildung, Hämaturie oder Harnverhaltung auffällig. Diese Beschwerden treten allerdings auch im Rahmen von benignen Prostatavergrößerungen auf und können daher verwechselt werden. Ein metastasiertes

Stadium kann sich unter Umständen mit Knochenschmerzen bei ossärer Disseminierung, Anämie, Niereninsuffizienz oder Kachexie äußern. In den meisten Fällen werden Tumore aber bei asymptomatischen Patienten durch die Vorsorgeuntersuchung entdeckt.

Diagnose

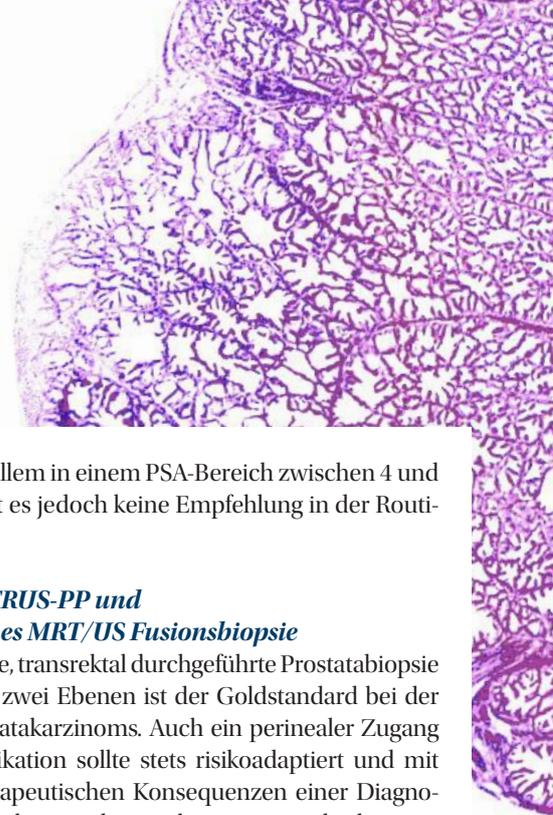
Die Diagnose eines Prostatakarzinoms wird in der Regel mit einer Prostatabiopsie gestellt. Die Indikation zur Biopsie kann aufgrund eines suspekten rektalen Tastbefunds bei der digitalen rektalen Untersuchung (DRU), eines suspekten PSA-Verlaufs oder wegen Auffälligkeiten in einem bildgebenden Verfahren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

PSA-Testung

Das PSA (Prostata-spezifische Antigen) ist ein Enzym aus der Gruppe der Kallikreine und ein Sekretionsprodukt der prostatichen Ausführungsgänge. 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 4ng/ml wird als sinnvoll erachtet, muss jedoch stets im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie Klinik, Alter, Komorbiditäten, Prostata-volumen, digitaler rektaler Untersuchung sowie vor allem im Verlauf beurteilt werden. Das Verhältnis des gebundenen PSA zum freien PSA gibt weitere Information. Bei einem Quotienten von >25 Prozent liegt das Risiko für ein Karzinom bei acht Prozent, bei einem Quotienten von <zehn Prozent bei 56 Prozent. Andere Parameter sind die PSA-Density (Verhältnis PSA zum Prostata-volumen) und die PSA-Velocity (Anstiegsgeschwindigkeit, Grenzwert zwischen 0,35ng/ml bis 0,75ng/ml/Jahr).

Studien

Dem Prostatakrebs-Massenscreening wird vorgeworfen, einen zu geringen Einfluss auf die Mortalitäts- und Morbiditätsraten zu haben sowie zur Überdiagnostik und Übertherapie zu führen. In drei großen, randomisierten Screening-Studien wurde das PSA-Screening untersucht – mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen: Die 2009 erschienene European randomised study of screening for prostate cancer-Studie zeigte einen geringen Überlebensvorteil für das PSA-Screening, der mit der Zeit immer größer wurde. In der 2008 erschienenen Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO-Studie) hingegen zeigte sich kein Vorteil. Mittlerweile hat sich aber herausgestellt, dass in der »



Empfehlung*

Die Früherkennung führt zu einer erhöhten Tumordetektionsrate von Tumoren in frühen Stadien. Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine geschätzte Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren 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 der digital rektalen Untersuchung und dem PSA-Test.

* (nach den S3-Leitlinien 5.0, 2018, Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft)

**Tab. 1: PI-RADS v2
Klassifikation Risiko für Prostatakarzinom**

PI-RADS 1	Very low
PI-RADS 2	Low
PI-RADS 3	Intermediate
PI-RADS 4	High
PI-RADS 5	Very high

» Gruppe ohne PSA-Screening die Probanden sehr wohl eine PSA-Testung erhielten (bis zu 80 Prozent), weswegen die Ergebnisse nicht aussagekräftig sind.

Im Rahmen der dritten großen Screening-Studie – der Göteborg-Screening-Studie – wurden alle zwei Jahre PSA-Untersuchungen durchgeführt; in der Kontrollgruppe gab es keine PSA-Testung. Die Studie hatte ein 18-jähriges follow-up. Es konnte gezeigt werden, dass das PSA-Screening das relative Prostatakrebs-Mortalitätsrisiko um 42 Prozent senkte. Gleichzeitig führte es aber auch zu einer beträchtlichen Anzahl an Überdiagnosen. Die neuen Interpretationen aus den Screening-Studien führten in den USA mittlerweile zum dritten Update der Empfehlung zur PSA-Testung. Eine 2017 überarbeitete Stellungnahme sieht nun doch einen geringen Überlebensvorteil durch die PSA-Testung. Daher wurde erneut eine Empfehlung Grad C formuliert: Männern zwischen 55 und 69 Jahren sollte die PSA-basierte Vorsorge mit Aufklärung über Vor- und Nachteile angeboten werden. Männern über 70 Jahren wird die PSA-basierte Vorsorgeuntersuchung nach wie vor nicht empfohlen. Neue Untersuchungsmethoden wie der PCA3-Test, 4Kscore-Test oder PHI-Test bringen zusätzliche Sensitivität und Spezifität zur PSA-

Untersuchung - vor allem in einem PSA-Bereich zwischen 4 und 10ng/ml. Zurzeit gibt es jedoch keine Empfehlung in der Routineuntersuchung.

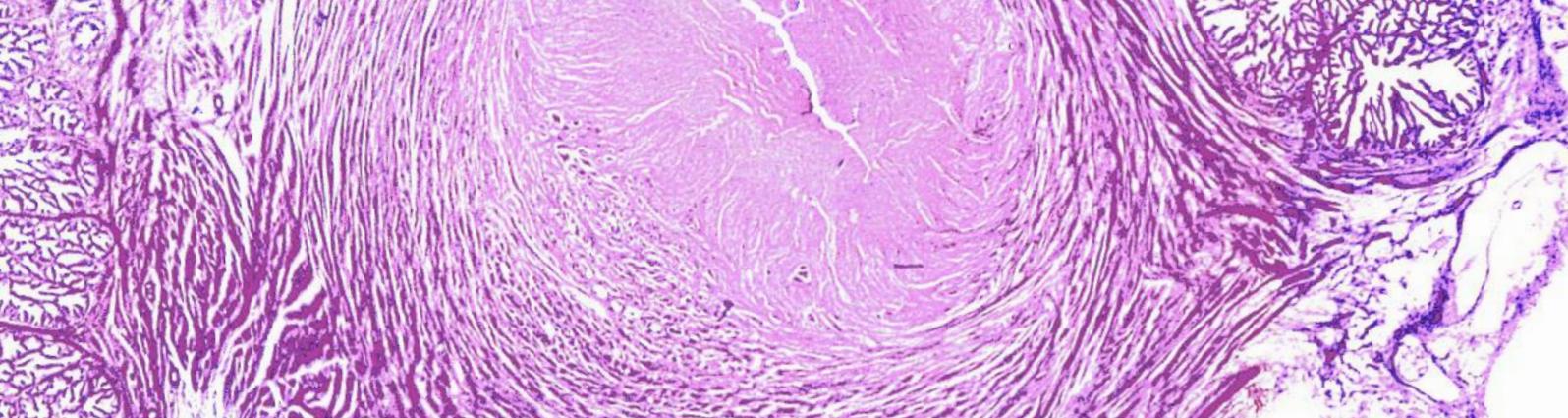
Prostatabiopsie – TRUS-PP und multiparametrisches MRT/US Fusionsbiopsie

Die ultraschallgezielte, transrektal durchgeführte Prostatabiopsie (Randombiopsie) in zwei Ebenen ist der Goldstandard bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Auch ein perinealer Zugang ist möglich. Die Indikation sollte stets risikoadaptiert und mit Bedacht auf die therapeutischen Konsequenzen einer Diagnose gestellt werden. Dabei werden nach einem standardisierten Schema zehn bis zwölf Stanzten aus der Prostata entnommen. Weniger Proben sollten nur bei sehr geringen Prostatavolumina oder suspizierter hoher Tumorlast entnommen werden. Der Eingriff findet in Lokalanästhesie statt, optimalerweise mittels periprostaticem Block und mit oraler perioperativer Antibiose.

Seit einigen Jahren kann vor einer Biopsie eine funktionelle Bildgebung der Prostata mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) durchgeführt werden. In der mpMRT werden Areale, die ein verändertes Kontrastmittelverhalten aufweisen, nach einem standardisierten Schema beurteilt und entsprechend der PI-RADS v2-Klassifikation eingestuft. Suspekte Areale können computergestützt und ultraschallgezielt biopsiert werden (Fusionsbiopsie). Die mpMRT hat vor allem im Hinblick auf aggressivere oder größere Prostatakarzinome eine gute Sensitivität.

Immer häufiger werden mpMRT bereits vor einer Erstbiopsie durchgeführt. Die Daten zur diagnostischen Genauigkeit der Fusionsbiopsie als Erstbiopsie sind unterschiedlich; alle zeigen aber, dass Karzinome in der mpMRT übersehen werden können und in etwa 20 Prozent der Fälle falsch-negativ sind. Gleichzeitig konnte in der PROMIS-Studie gezeigt werden, dass häufig falsch-positive mpMRT-Befunde gestellt werden und eventuell unnötig biopsiert wird. Die PRECISION-Studie hingegen zeigte eine höhere Detektionsrate (zwölf Prozent) von klinisch relevanten Prostatakarzinomen bei Fusionsbiopsien als Erstbiopsie im Vergleich zu Randombiopsien.

Eine mpMRT zur Primärdiagnostik bei Biopsie-naiven Männern wird jedoch von der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) nicht empfohlen; für eine Re-Biopsie nach vorangegangener negativer Biopsie wird sie allerdings sehr wohl empfohlen. Schwerwiegende Komplikationen nach Prostatabiopsien sind selten (< einem Prozent). Mildere Komplikationen sind Hämatospermie (37 Prozent bis zu vier bis sechs Wochen) gefolgt von prolongierter Hämaturie (> einen Tag: 14 Prozent), Infektionen oder Fieber (circa drei bis vier Prozent).



Pathologie

Die Diagnose „Prostatakarzinom“ basiert auf der histologischen Beurteilung des Biopsiepräparates (im Ausnahmefall: TURP-Präparat). 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 von Note 1 für „gut differenziert“ bis 5 für „entdifferenziert“. Es werden für den Gleason-Score der häufigste und der zweithäufigste addiert, so dass immer zwei Ziffern angegeben werden. Ein Gleason-Score ab 6 (3+3) kennzeichnet ein Prostatakarzinom und steigt bis 10 (5+5).

Beim Prostatakarzinom handelt es sich meist um ein Adenokarzinom, das vom Drüsengewebe ausgeht. In seltenen Fällen finden sich neuroendokrine oder kleinzellige Anteile, die ein deutlich aggressiveres Wachstumsmuster zeigen und eine hohe Gefahr für Metastasierung aufweisen. Manchmal lassen sich histologische Variationen feststellen. Diese sind karzinomsuspekte Areale und stellen 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 Stanzeln hgPIN (high grade prostatic intraepithelial neoplasia) Karzinom in 20 bis 30 Prozent.

Staging und Klassifikation

In der gängigen Union internationale contre le cancer (UICC)-Klassifikation wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom anhand der digital rektalen Untersuchung, des PSA und der Histologie in Hinblick auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit in drei Gruppen unterteilt:

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

Anhand dieser Einteilung wird die Indikation für zusätzliche Staging-Untersuchungen gestellt. Niedrig- und Intermediär-Risiko-Karzinome benötigen keine bildgebenden Untersuchungen, außer die Patienten klagen über Knochenschmerzen. Bei Patienten mit hohem Risiko ist eine Bildgebung mittels CT und Knochenszintigraphie nötig. Bei Verdacht auf ein lokal fortgeschrit-

tenes Karzinom sollte eine MRT des Unterbauchs durchgeführt werden. In den vergangenen Jahren wurde die Bildgebung vor allem mit nuklearmedizinischen Techniken zunehmend verbessert. Dennoch konnte sich bisher kein Verfahren breit etablieren. Cholin-PET/CT-Untersuchungen zeigen eine gute Spezifität für die Beurteilung von Lymphknoten. Die Sensitivität von 10 bis 73 Prozent lässt aber keine klinisch akzeptable Routineanwendung zu. Der Tracer Ga-68-PSMA zeigt aufgrund seiner Spezifität für Prostatagewebe zwar eine gute contrast-to-noise-ratio; der breite Einsatz ist aber aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit in Österreich und wegen der hohen Untersuchungskosten bis dato nicht möglich.

Die pelvine Lymphadenektomie bei der radikalen Prostatektomie dient als Stagingverfahren; der therapeutische Benefit ist aber umstritten. Mittlerweile existieren zahlreiche Nomogramme zur Abschätzung des Risikos des Befalls von pelvinen Lymphknoten. Bei entsprechender Risikokonstellation wird daher eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie durchgeführt. Dadurch ist ein korrektes Lymphknotenstaging in 94 Prozent der Fälle möglich.

Therapie

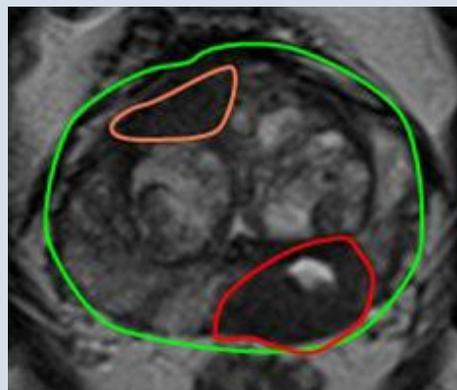
Die Behandlung des Prostatakarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium, dem Alter, den Komorbiditäten und der geschätzten Lebenserwartung.

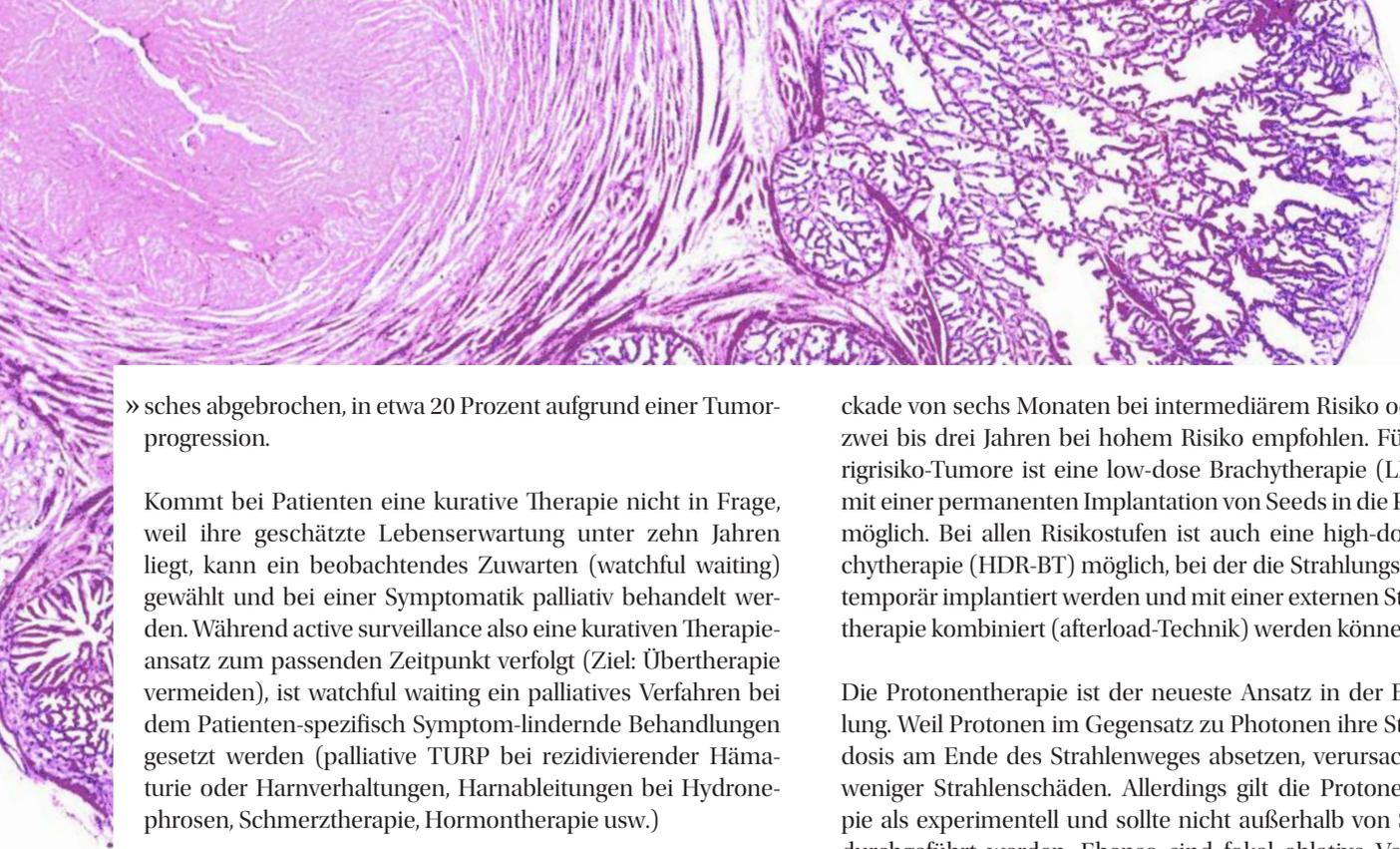
Lokal begrenztes/fortgeschrittenes Prostatakarzinom

a) Aktive Überwachung/Watchful waiting

Viele Patienten mit einem Prostatakarzinom profitieren nicht von einer kurativen Therapie, weil ihr krebspezifisches Mortalitätsrisiko äußerst gering ist. Patienten mit Prostatakarzinomen mit dem niedrigsten Progressionsrisikoprofil (PSA \leq 10ng/ml, cT1c oder cT2a, Prostatakarzinom in \leq 2 Stanzeln (\leq 50 Prozent), Gleason-Score 6 (3+3) oder eine Stanze 7 (3+4)) können daher aktiv überwacht (active surveillance) werden. 45 Prozent der Patienten sind für eine active surveillance geeignet, weil die Mortalität von unbehandelten Niedrigrisiko-Karzinomen nach zehn Jahren bei circa einem Prozent liegt. Die Nachkontrollen beinhalten regelmäßige PSA-Bestimmung, DRU und zumindest eine Re-Biopsie nach zwölf Monaten. In 20 bis 40 Prozent der Fälle wird die active surveillance aufgrund des Patientenwun- »

Abb. 1: Multiparametrisches MRT der Prostata





» sches abgebrochen, in etwa 20 Prozent aufgrund einer Tumorprogression.

Kommt bei Patienten eine kurative Therapie nicht in Frage, weil ihre geschätzte Lebenserwartung unter zehn Jahren liegt, kann ein beobachtendes Zuwarten (watchful waiting) gewählt und bei einer Symptomatik palliativ behandelt werden. Während active surveillance also eine kurativen Therapieansatz zum passenden Zeitpunkt verfolgt (Ziel: Übertherapie vermeiden), ist watchful waiting ein palliatives Verfahren bei dem Patienten-spezifisch Symptom-lindernde Behandlungen gesetzt werden (palliative TURP bei rezidivierender Hämaturie oder Harnverhaltungen, Harnableitungen bei Hydronephrosen, Schmerztherapie, Hormontherapie usw.)

b) Radikale Prostatektomie

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie besteht beim lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom bei Männern 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 Risikostratifizierung. Wurde diese Operation jahrelang über einen offenen, retropubischen oder (seltener) perinealen Zugang durchgeführt, nehmen nun laparoskopische und roboterassistierten Zugangswege (RARP = Roboterassistierte radikale Prostatektomie) weltweit zu. In den USA ist die Verfügbarkeit der RARP innerhalb eines Jahrzehnts von einigen wenigen Zentren auf den Großteil der urologischen Kliniken gestiegen und hat dort die offenen Techniken als Standardverfahren abgelöst. Zurzeit gibt es keine randomisierten Studien, die einen klaren Vorteil für eine der Techniken zeigen. Der roboter-assistierte Zugang scheint aber im Hinblick auf Komplikationen (Wundinfektion), Operationszeit und Blutverlust überlegen zu sein.

Die perioperativen Komplikationsraten sind gering (< fünf Prozent). Im Verlauf stellen Kontinenz- und Potenzprobleme die wichtigsten Nebenwirkungen der Operation dar. In den meisten Studien zeigen sich Kontinenzraten von etwa 80 Prozent nach einem Jahr. In Abhängigkeit von Nerven-schonenden Techniken können Potenzraten von rund 50 Prozent nach einem Jahr erzielt werden. Oft müssen PDE-5-Inhibitoren oder andere supportive Maßnahmen gegen eine erektile Dysfunktion angewandt werden.

c) Bestrahlung

Die Bestrahlung der Prostata kann ebenfalls beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumorstadium durchgeführt werden, wenn ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird. Heute stellt die Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) den Goldstandard für die Bestrahlung dar. Zusätzlich wird in Abhängigkeit vom Tumorstadium eine Hormonblo-

ckade von sechs Monaten bei intermediärem Risiko oder von zwei bis drei Jahren bei hohem Risiko empfohlen. 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 werden und mit einer externen Strahlentherapie kombiniert (afterload-Technik) werden können.

Die Protonentherapie ist der neueste Ansatz in der Bestrahlung. Weil Protonen im Gegensatz zu Photonen ihre Strahlendosis am Ende des Strahlenweges absetzen, verursachen sie weniger Strahlenschäden. Allerdings gilt die Protonentherapie als experimentell und sollte nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden. Ebenso sind fokale ablativ Verfahren wie Kryotherapie oder Elektrovaporisation experimentell und werden nicht als Primärtherapie empfohlen.

d) Hormontherapie

Ziel der Hormontherapie ist die Suppression der Testosteronproduktion oder eine Hemmung der Testosteronwirkung auf der intrazellulären Rezeptorebene. Der Hormontzug ist in verschiedenen Stadien und auf mehreren Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse möglich: Orchiektomie, GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, Antiandrogene. Die Hormontzugstherapie gilt als Grundpfeiler bei der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Beim lokal fortgeschrittenen symptomatischen Tumor oder bei nachgewiesenen Fernmetastasen (bildgebend oder postoperativ bei befallenen Lymphknoten) ist sie als alleinige Therapie möglich. Ansonsten wird die Hormontherapie 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 <50ng/dl=1,5nmol/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 den Eingriff als Eingriff in ihr Geschlechtssbild und lehnen ihn daher 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 Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) führen, was als „flare-up“-Phänomen bezeichnet wird und mit der zusätzlichen Gabe von Antiandrogenen überbrückt wer-

den kann. GnRH-Antagonisten hemmen die GnRH-Rezeptoren und führen daher zu keinem „flare-up“. Der Kastrationslevel ist nach ungefähr drei Tagen erreicht. Antiandrogene sind kompetitive Androgenrezeptorblocker und hemmen 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 Libido können ebenfalls auftreten, sind jedoch bei Antiandrogenen deutlich seltener. Eine häufige Nebenwirkung der Antiandrogene ist die Gynäkomastie: Das Risiko liegt bei mehr als 50 Prozent. Die prophylaktische Bestrahlung vor Therapiebeginn kann das Risiko senken (44 Prozent versus 78 Prozent). Ebenso ist die prophylaktische Gabe von Tamoxifen möglich. Osteoporose ist eine häufige Komplikation der langfristigen Hormontherapie durch Orchiektomie oder GnRH-Analoga/-Antagonisten. Antiandrogene hingegen sind nicht mit einer Osteoporose assoziiert; hier ist allerdings das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Um die Nebenwirkungsraten zu reduzieren und die Lebensqualität zu steigern, ist in manchen Fällen eine intermittierende Hormonblockade möglich. Dabei wird die Hormonblockade für ein bestimmtes Zeitintervall oder bis zu einem bestimmten PSA-Progress ausgesetzt.

Metastasiertes Prostatakarzinom

a) Hormonsensitiv

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen nachgewiesen werden, werden dem metastasierten, hormonsensitiven Stadium zugeteilt. Bisher gab es für diese Patienten keine gesicherten, erfolgreichen Therapiekonzepte außer der Hormonblockade. 77 Prozent überleben weniger als fünf Jahre, 16 Prozent fünf bis zehn Jahre und sieben Prozent länger als zehn Jahre.

Seit 2014 steht nach der Publikation der STAMPEDE- und CHARTED-Studien eine Initialtherapie mit einer Kombination aus Hormonblockade und Chemotherapie mit Docetaxel (sechs Zyklen) zur Verfügung. In diesen Studien zeigte sich ein Überlebensvorteil von zehn bis 17 Monaten. In der STAMPEDE-Studie sowie in der LATITUDE-Studie konnte auch ein Überlebensvorteil für die Kombination aus herkömmlicher Hormonblockade mit Prednison und Arbirateron, einem steroidalen CYP17A1-Inhibitor, nachgewiesen werden.

b) Kastrationsresistent

Patienten, bei denen die Erkrankung unter einer Hormontherapie progredient wird und sich Metastasen bilden, die jedoch Testosteronkonzentrationen unter dem Kastrationslevel auf-

weisen, werden dem kastrationsresistenten, metastasierten Stadium zugeteilt. Dieses Stadium ist vor allem durch steigende PSA-Werte gekennzeichnet. Hier 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 bei 40 bis 60 Monaten. Heute stehen in diesem Stadium mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Als First-Line-Therapie gilt seit circa 15 Jahren die Gabe von Docetaxel in Kombination mit einer Hormonblockade. Als Second-Line-Chemotherapie steht mit Cabazitaxel ein weiteres Taxan zur Verfügung.

Seit einigen Jahren gibt es auch neue Medikamente in der Hormonblockade, die über alternative Angriffspunkte die Testosteronsenkung ermöglichen. Arbirateron ist in Kombination mit Prednison in diesem Stadium anwendbar. Enzalutamid, ein intrazellulärer Androgenrezeptorblocker, hat eine höhere Affinität als andere Antiandrogene und kann ebenfalls zum Einsatz kommen. Bisher war dieses Medikament nur im metastasierten Stadium zugelassen; seit 2018 gibt es eine Zulassungserweiterung von Enzalutamid im nicht-metastasierten kastrationsresistenten Setting. Apalutamid ist ein weiterer Androgenrezeptorantagonist, der im nicht-metastasierten kastrationsresistenten Stadium wirksam ist. Zurzeit liegt keine Zulassung für Europa vor; dies soll jedoch im Laufe des Jahres geschehen.

Mit Sipuleucel T stand kurzfristig ein Immuntherapeutikum zur Verfügung; dieses ist aber seit 2015 in Europa nicht mehr zugelassen. Radium-223 ist ein Alphastrahler, der bei symptomatischen Patienten mit Knochenschmerzen im kastrationsresistenten, ossär metastasierten Stadium verabreicht werden kann. Das Mittel kann bei Progression nach zwei vorherigen Tumorthérapien angewandt werden. ☉

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; E-Mail: anton.ponholzer@bbwien.at*

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck

Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher, Abteilung für Urologie und Andrologie, SMZ-Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

SMZ-Süd - Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien, Abteilung für Urologie und Andrologie

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 29. März 2019 an:
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,

Achtung: neue Faxnummer: 01/376 44 86

E-Mail: c.chromy@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 62-Jähriger möchte sein Prostatakrebsrisiko kennen. Bisher keine urologischen Beschwerden; in der Anamnese KHK und beginnender Diabetes mellitus Typ II. Wozu raten Sie als erstes? (eine Antwort richtig)	
a)	Multiparametrisches MRT der Prostata
b)	PSA-Bestimmung und Prostatabiopsie
c)	PSA-Bestimmung
d)	PSA-Bestimmung, digitale rektale Untersuchung
2) Ein 65-Jähriger ist wegen seines PSA-Werts von 5,2ng/ml (Ratio: 17 Prozent) verunsichert. Der Patient ist asymptomatisch, Harnstreifentest negativ. Frühere PSA-Werte fehlen. Was schlagen Sie vor? (eine Antwort richtig)	
a)	Erneute PSA-Kontrolle in etwa acht Wochen
b)	Multiparametrische MRT der Prostata
c)	Prostatabiopsie
d)	Orale Antibiose mit Ciprofloxacin für 14 Tage
3) Ein 64-Jähriger bittet um eine Zweitmeinung. Sein PSA ist steigend - vor zwölf Monaten: 4,2ng/ml, vor sechs Monaten: 4,8ng/ml, vor einem Monat: 5,4ng/ml. Ihm wurden eine multiparametrische MRT und eine Biopsie suspekter Herde empfohlen. Wozu raten Sie? (eine Antwort richtig)	
a)	Die multiparametrische MRT hat die höchste Sensitivität und Spezifität und daher sollte eine Fusionsbiopsie durchgeführt werden.
b)	Der Patient hat eine Prostatitis, daher orale Antibiose mit Ciprofloxacin für zwei Wochen.
c)	Aufgrund der PSA-Werte liegt ein low-risk-Karzinom vor. Als Behandlungsmöglichkeiten bestehen active surveillance, radikale Prostatektomie oder Bestrahlung.
d)	Transrektale, ultraschallgezielte Randombiopsie der Prostata
4) Bei einem 69-Jährigen wurde Prostatakrebs (Adenokarzinom Gleason-Score 6 (3+3) in zwei von zwölf Stanzen, 35 Prozent befallen, PSA 5,8ng/ml) festgestellt. Die rektale Tastuntersuchung ist unauffällig. Wozu raten Sie? (eine Antwort richtig)	
a)	Staging (CT Thorax/Abdomen, Knochenszinti)
b)	Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)
c)	Bestrahlung und eine radikale Prostatektomie oder active surveillance sind gleichwertige Behandlungsoptionen.
d)	Hormonblockade mit Antiandrogenen wegen des besseren Nebenwirkungsprofils
5) Für die Prostatakrebsdiagnostik gilt immer: (zwei Antworten richtig)	
a)	Biopsie bei einmalig erhöhtem PSA-Wert
b)	Biopsie bei suspekten Tastbefund
c)	PSA-Testung nur bei Beschwerden
d)	Entnahme von zehn bis zwölf Stanzen bei der Prostatabiopsie sollte angestrebt werden.
6) Anhand dieser Kriterien wird ein Prostatakarzinom als intermediate-risk-Tumor eingeteilt: (zwei Antworten richtig)	
a)	PSA >20ng/ml
b)	Gleason-Score 6 (3+3)
c)	Gleason-Score 7 (3+4) oder 7 (4+3)
d)	PSA <20ng/ml

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0