

2. Problemdarstellung

2.1 Das Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist inzwischen noch vor dem Bronchialkarzinom der häufigste maligne Tumor des Mannes (Krebsregister 2002). Das kumulative Risiko für einen Mann, dass im Laufe seines Lebens ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, beträgt fast 25 %. Die Rate sogenannter latenter Karzinome liegt noch weit höher und beträgt nach durchgeführten Autopsieserien bis zu 70 % (Breslow, Chan et al. 1977; Thompson 2001). Die Inzidenz wird für Deutschland mit ca. 50/100000 angegeben (Krebsregister 2002; Fournier, Valeri et al. 2004).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die statistische Wahrscheinlichkeit mit steigendem Lebensalter deutlich zunimmt und zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr eine Steigerung um das 115fache erfährt (Hamburg 2001). Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt im 70. bis 80. Lebensjahrzehnt.

Bereits im Jahr 1998 wurde bei 31561 Patienten in Deutschland ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Das entspricht 18,7 % aller malignen Tumoren. Die aktuellen Angaben mit geschätzten jährlichen Neuerkrankungsfällen bis 38000 bestätigen eine weitere Zunahme, die sich auch in Zukunft fortsetzen wird (Krebsregister 2002). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei ca. 67 Jahren, das Sterbealter bei ca. 78 Jahren (Shibata and Whittemore 2001).

Somit ist offensichtlich, dass die ständige Zunahme der Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern auch zu einer tatsächlichen Steigerung der Inzidenz des Prostatakarzinoms führen muss. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass aufgrund der seit Beginn der 90er Jahre zunehmenden Verbreitung und aktuell fast flächendeckenden Anwendung des PSA-Tests sicher auch ein erheblicher Anteil latenter, klinisch nicht signifikanter Karzinome erfasst wird.

Erstaunlicherweise hat sich trotz der kontinuierlichen Zunahme der Morbidität bisher keine gleichsinnige Entwicklung der Mortalität ergeben. Eine Tatsache, die bei der aktuell äußerst kritischen Diskussion über Früherkennungs- und Therapiemaßnahmen eine entscheidende Rolle spielt.

Die Ursachen, die zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen, sind im Detail bisher nicht eindeutig geklärt. Es existieren jedoch einige gesicherte Risikofaktoren, die multifaktoriellen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit haben.

Einen wesentlichen Einfluss hat mit Sicherheit die ethnische Zugehörigkeit. Das Risiko eines schwarzen Amerikaners, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist ca. 30 mal höher als das eines Japaners. Auch in anderen westlichen Industrienationen, z.B. in Skandinavien, liegen die altersbezogenen Inzidenzraten viel höher als in den fernöstlichen Ländern. Interessant ist dabei, dass z.B. bei Einwanderern aus Japan in die USA eine deutliche Zunahme der Prostatakarzinominzidenz als Hinweis auf den Einfluss von Umwelt- und Ernährungsfaktoren zu verzeichnen ist (Muir, Nectoux et al. 1991; Watanabe 2001). Untersuchungen haben diesbezüglich ergeben, dass insbesondere fettreiche, faserarme Nahrungsmittel als Risikofaktor anzusehen sind. Umgekehrt haben faserreiche Kost, ein hoher Sojaanteil sowie Vitamin E und D sowie Selen eine protektive Wirkung auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Hammerer, Graefen et al. 2000; Kelloff, Lieberman et al. 2001).

Genetische Einflussfaktoren spielen auch bei der Prostatakarzinomentstehung eine Rolle. So tritt eine familiäre Häufung der Erkrankung mit bis zu dreifach erhöhtem altersbezogenen Risiko bei leiblichen männlichen Verwandten von Erkrankten auf (Lynch, Larsen et al. 1966; McWhorter, Hernandez et al. 1992; Carter, Bova et al. 1993). Weiterhin wurden Defekte der Chromosomen 7, 10 und 16 beschrieben, die zu einem Defekt des p53-Tumorsuppressorgens führen und somit die Karzinomentstehung begünstigen (Sandberg 1992).

Der hormonelle Einfluss auf das Prostatakarzinom ist unbestritten. Ohne ausreichende testikuläre Funktion bzw. bei vor der Pubertät kastrierten Männern entwickelt sich kein Prostatakarzinom.

Die Funktion der Prostata unterliegt einer hormonellen Regulation, bei der das Testosteron intraprostatisch unter Wirkung der 5-Alpha-Reduktase in die aktive Form Dihydrotestosteron metabolisiert wird. Welchen Einfluss die androgene Stimulation auf die Prostatakarzinomentstehung hat, lässt sich nicht mit Sicherheit belegen. Am wahrscheinlichsten ist jedoch, dass sie kofaktoriell bei der Karzinomentstehung beteiligt ist (Makridakis, Ross et al. 1997).

Der Einfluss von operativen Eingriffen im Bereich des Genitaltraktes auf die Prostatakarzinomentstehung ist nicht belegt. Eingriffe wegen einer gutartigen Prostatavergrößerung erhöhen das Risiko nicht. Weiterhin konnte das früher oft

benannte erhöhte Risiko für Patienten nach Vasektomie in mehrfachen Studien ausgeschlossen werden (John, Whittemore et al. 1995; Stanford, Wicklund et al. 1999). Gerade in der letzten Zeit wurde immer wieder der Einfluss der persönlichen Lebensführung, insbesondere Häufigkeit von Geschlechtsverkehr bzw. eines Samenergusses, auf die Prostatakarzinomentstehung diskutiert. Eine hohe sexuelle Aktivität scheint eine gewisse protektive Kompetenz zu besitzen. Diesbezüglich fehlen jedoch gesicherte Daten, um eine definitive Aussage treffen zu können.

2.1.2 Histologie

Die Einteilung des Prostatakarzinoms im Hinblick auf seine Malignität erfolgt anhand der Tumorarchitektur. International wird dabei das mit 95% häufigste Adenokarzinom von selteneren Formen unterschieden.

Das Adenokarzinom hat seinen Ausgangspunkt im Epithel der peripheren azinösen Drüsen und terminalen Gänge.

Im deutschsprachigen Raum wird in erster Linie die Klassifikation nach Dhom verwendet, bei welcher man gewöhnliche, sich in ihrem uniformen oder pluriformen Aufbaumuster unterscheidende Prostatakarzinome sowie seltene, ungewöhnliche Formen unterscheidet (Hohbach and Dhom 1980).

Gewöhnliche Prostatakarzinome	
A: Uniformes Prostatakarzinom	B: Pluriformes Prostatakarzinom
1. hoch differenziertes Adeno-Ca	1. hoch/wenig differenziertes Adeno-Ca
2. wenig differenziertes Adeno-Ca	2. kribriiformes und solides Karzinom
3. kribriiformes Adeno-Ca	3. kribriiforme Anteile + andere Typen
4. undifferenziertes solides Karzinom	4. andere Kombinationen
Seltene / ungewöhnliche Prostatakarzinome	
1. muzinöses Adenokarzinom	4. Karzinoid
2. papillärduktales Karzinom	5. Transitionalzellkarzinom
3. adenoidzystisches Karzinom	6. Plattenepithelkarzinom

Tabelle 1: Histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms

Da jedoch auch innerhalb der Gruppe der Adenokarzinome wesentliche Unterschiede hinsichtlich Struktur und Zytologie und somit auch im Hinblick auf das biologische Verhalten bestehen, ist eine weitere Unterscheidung hinsichtlich des malignen Potentials in sogenannte Malignitätsgrade erforderlich. Diese Unterteilung soll einen Zusammenhang mit dem typischen klinischen Verlauf und der Prognose herstellen und somit auch in die Therapieplanung einbezogen werden können.

In Deutschland haben sich 3 verschiedene Klassifikationssysteme etabliert:

Das histologische Grading der WHO basiert in unveränderter Form auf den Veröffentlichungen von Mostofi (Mostofi 1975). Hierbei erfolgt die Unterteilung der Adenokarzinome unter Berücksichtigung der drüsigen Differenzierung und Kernaplasie in 3 Grade (Grad 1 hoch-, Grad 2 mäßig, Grad 3 - 4 gering bis undifferenziert). Dabei wird die jeweils ungünstigste Form als pathologischer Befund angegeben. Die Methode zeigt eine gute Reproduzierbarkeit und Korrelation mit der Krankheitsprognose (Grayhack and Assimos 1983; Lilleby, Torlakovic et al. 2001).

Drüsige Differenzierung		Kernaplasie	
G1	gut differenziert, einfache Drüsen	G1	gering
G2	mäßige Differenzierung, verschmolzene Drüsen mit kribriformen Muster	G2	mäßig
G3 - 4	schlechte Differenzierung, nur wenig oder keine Drüsenbildung	G3 - 4	stark

Tabelle 2: Histologisches Grading des Prostatakarzinoms nach WHO

Das Grading nach Gleason, erstmals 1966 veröffentlicht, wird in den USA überwiegend, im deutschsprachigen Raum zunehmend verwendet.

Es basiert auf dem rein strukturellen Karzinomaufbau und bewertet die glanduläre Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma ohne Berücksichtigung zytologischer Kriterien. Es unterscheidet 5 verschiedene histologische Wachstumsmuster, welche nochmals durch Addition des primären (prädominanten) und eines möglicherweise vorkommenden abweichenden sekundären Strukturtyps zusammengefasst werden. Aus dieser Kombination ergibt sich ein möglicher Gleason-

Score von 2 (1+1) bis 10 (5+5). Aufgrund der großen Übereinstimmung zwischen diagnostiziertem Tumortyp und Überlebenszeit besitzt dieses Grading eine hohe prognostische Aussagekraft (Gleason 1966; Epstein, Allsbrook et al. 2006).

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
1	einzel, rund	mittel	dicht gepackt	scharf	minimal
2	variabel, rund	mittel	bis zu 1 DDM	weniger scharf	mild
3	einzel, unregelmäßig	mittel	> 1 DDM	schwer sichtbar	mäßig
4	hypernephroid	klein	verschmolzen	unscharf	stark
5	zentrale Nekrose	klein	anaplastisch	unscharf	sehr stark

Tabelle 3: Histologische Kriterien des Grading nach Gleason

Das Grading des Prostatakarzinoms nach Vorschlag des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ sowie der „International Union Against Cancer“ (UICC) basiert auf der Beurteilung der histologischen Differenzierung (drüsige, kribriiforme oder solide Karzinomanteile) sowie dem Grad der Kernaplasie (gering, mäßig oder stark). Es werden der Veränderung entsprechende Bewertungsziffern vergeben. Anhand der Summe dieser beiden Bewertungsziffern erfolgt die Zuordnung zu einem Malignitätsgrad.

Histologische Differenzierung	Bewertungsziffer	Kernaplasie	Bewertungsziffer
hochdifferenziert, glandulär	0	gering	0
wenig differenziert, glandulär	1	mäßig	1
kribriiform	2	stark	2
solid-trabekulär	3		

Tabelle 4: Histologische Kriterien des Grading nach Empfehlung der UICC

Punkteskala	Grading	Prognose
0	G1a	günstig
1	G1b	
2	G2a	
3	G2b	ungünstig
4	G3a	
5	G3b	

Tabelle 5: Histologisches Grading nach Empfehlung der UICC

Neben den manifesten karzinomatösen Veränderungen existieren sogenannte präkanzeröse epitheliale Veränderungen. Seit einer internationalen Konsensuskonferenz der American Cancer Society im Jahr 1989 werden die Prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) sowie die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) als solche definiert (Penner 1989).

Die PIN entsteht typischerweise in der peripheren Zone der Prostata und ist bei intakter Basalmembran durch intraazinäre Zellproliferationen und zytologische Atypien der sekretorischen Zellen gekennzeichnet. Es werden hierbei die „Low-grade-PIN“ sowie die „High-grade-PIN“ unterschieden. Insbesondere die „High-grade-PIN“ ist in 40 – 60 % mit einem Prostatakarzinom vergesellschaftet bzw. geht der Entwicklung eines manifesten Karzinoms bis zu 10 Jahre voraus und stellt somit eine Karzinomvorstufe dar. Bei histologischem Nachweis einer „High-grade-PIN“ (Stanzbiopsie, TUR-Resektat, Adenomektomiepräparat) sollte die pathologische und klinische Diagnostik unter diesem Aspekt fortgesetzt bzw. intensiviert werden.

Die AAH geht im Gegensatz zur PIN von der Transitionalzone der Prostata aus. Es bestehen umschriebene adenomatöse Proliferationen kleinazinärer und tubulärer Drüsen mit zellulären Atypien. Obwohl eine Koinzidenz zum Prostatakarzinom nicht eindeutig nachgewiesen ist, sollte man die Möglichkeit einer späteren Karzinomentstehung bei der Planung der weiteren Diagnostik berücksichtigen (Mai, Isotalo et al. 2000; Marshall 2001; Sakr and Partin 2001).

Neben der histologischen Klassifikation ist es aus klinischer Sicht von Bedeutung, die unterschiedlichen Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms zu beschreiben.

Nachfolgende Begriffsdefinitionen wurden von Helpap (1980) und Mostofi (1992) empfohlen:

Das „manifeste Prostatakarzinom“ wurde aufgrund der klinischen Untersuchungen (DRU, TRUS, PSA) vermutet und konnte histologisch durch Biopsie bestätigt werden. Das „latente Prostatakarzinom“ hat zu Lebzeiten des Patienten zu keiner klinisch bedeutsamen Symptomatik geführt und wird erst im Rahmen einer Autopsie diagnostiziert. Das „okkulte Prostatakarzinom“ wird erst durch Auftreten einer Metastasierung diagnostiziert, ohne dass zum Zeitpunkt der Diagnose ein auffälliger klinischer Befund bzw. eine Symptomatik bezüglich der Prostata nachweisbar sind. Das „inzidentelle Prostatakarzinom“ wird erst bei der histologischen Aufarbeitung von Prostatagewebe (TUR-Resektat, Adenomektomiepräparat) diagnostiziert, ohne dass zum Zeitpunkt der Operation ein auffälliger klinischer Befund bzw. eine Symptomatik im Hinblick auf ein Prostatakarzinom nachweisbar waren (Mostofi, Davis et al. 1992).

2.1.3 Stadieneinteilung

Die patientenorientierte und tumorbezogene Einteilung von verschiedenen Therapiegruppen, die stadienbezogene Prognosebeurteilung sowie die Vergleichbarkeit von Patientendaten macht es notwendig, Tumorerkrankungen zu klassifizieren. Bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms kommt überwiegend das, seit 1987 international einheitliche, TNM-System der UICC zur Anwendung. Grundvoraussetzung für die Diagnosestellung und Einteilung ist die histologische Sicherung, wobei nur Adenokarzinome in die Klassifikation des Prostatakarzinoms einbezogen werden. Das TNM-System der International Union Against Cancer (UICC) liegt aktuell in der 6. Auflage aus dem Jahr 2002 vor (Wittekind and Wagner 2002). Es ergibt sich gegenüber der vorherigen Version aus dem Jahr 1997 nur eine wesentliche Änderung. Das Stadium T2c zur Kennzeichnung des lokal begrenzten Tumorbefalls beider Lappen der Prostata wurde wieder eingeführt, da sich diese genauere Differenzierung als prognostisch relevant ergeben hat. Die pathologischen Kategorien zur Kennzeichnung des Primärtumors, der regionären Lymphknoten und von Fernmetastasen (pT, pN, pM) entsprechen den klinischen Stadien (T, N, M). Einzige Ausnahme bildet das Stadium T1, da in diesem Fall die klinische Definition nicht auf die pathologische Kategorie übertragbar ist. Ein Tumor, der durch Biopsie in einem oder beiden Lappen diagnostiziert wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren nachweisbar ist, wird als T1c klassifiziert. Die Invasion in den Apex prostatae oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tastbar noch in den bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a	Tumor als zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor als zufälliger histologischer Befund (inzidentelles Karzinom) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphinkter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)
N – regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestationen

Tabelle 6: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (6. Auflage UICC 2002)

Die amerikanische Einteilung nach Whitmore (1956), modifiziert durch Flocks, Klein und Jewett, ist im deutschsprachigen Raum eher ungebräuchlich (Jewett 1972).

Stadium	
A	inzidentelles Karzinom, keine Metastasen
A1	< 3 mikroskopische Herde, hochdifferenziert, unifokal
A2	> 3 mikroskopische Herde, mäßig differenziert, multifokal
B	Tumor intrakapsulär, lymphogene Metastasen möglich
B1	< 1,5 cm in größter Ausdehnung
B2	> 1,5 cm in größter Ausdehnung
C	Tumor extrakapsulär, periprostatish, lymphogene Metastasen häufig
C1	klinisch nachweisbare extrakapsuläre Ausbreitung
C2	Obstruktion des Blasenhalses oder der Ureteren
D	alle Primärtumorstadien, Metastasen obligat
D1	Lymphknotenmetastasen < 5 cm, intrapelvin
D2	Lymphknotenmetastasen > 5 cm, extrapelvin, hämatogene Metast.
D3	Rezidiv nach adäquater endokriner Therapie

Tabelle 7: Stadieneinteilung des AJCC für das Prostatakarzinom (nach Whitmore / mod. Jewett)

2.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms mit dem Ziel der definitiven Diagnosefindung kann durch zwei grundsätzlich verschiedene Mechanismen ausgelöst werden, die derzeit in Fachkreisen und der Öffentlichkeit Gegenstand kontroverser Diskussionen sind.

Auf der einen Seite steht die Diagnostik des symptomatischen Patienten. Hierbei müssen sowohl lokalisierte Beschwerden durch verdrängendes bzw. infiltrierendes Tumorwachstum als auch Symptome infolge einer zumeist ossären Fernmetastasierung berücksichtigt werden. Infolge des intraprostatishen Tumorwachstums können Beschwerden im Sinne der subvesikalen Obstruktion, wie Pollakisurie, Dysurie, Harnstrahlabschwächung und Restharnbildung, auftreten. In lokal fortgeschrittenen Stadien sind Hämaturien, Defäkationsbeschwerden sowie obstruktive Komplikationen

des oberen Harntraktes aufgrund der Infiltration der Harnleiter und periprostatistischen Strukturen möglich. Das Auftreten von ossären Fernmetastasen führt zu diffusen, aber auch lokalisierten, häufig lumboischialgieformen Knochenschmerzen, die nicht selten sogar als Erstsymptom beschrieben werden. Aufgrund der Knochenmarksdepression kommt es zu konsekutiven tumorbedingten Anämien.

Insgesamt hat die historische Entwicklung, insbesondere vor Einführung des PSA-Tests gezeigt, dass es sich bei Auftreten einer Symptomatik in der Mehrzahl der Fälle um fortgeschrittene Stadien einer klinisch signifikanten, letztlich tödlich verlaufenden Tumorerkrankung handelt. Eine kurative Behandlung ist dann nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde das System der Früherkennung des Prostatakarzinoms etabliert, wobei die Diagnostik des asymptomatischen Patienten im Vordergrund steht. Da eine vollständige Prävention derzeit unmöglich ist, kann dieses Ziel nur durch die konsequent durchgeführte Vorsorgeuntersuchung realisiert werden (Bangma 2000; Schroder, Alexander et al. 2000; Parkinson, Bott et al. 2002).

Die Motivation sollte allerdings nicht darin bestehen, jedes bestehende Prostatakarzinom auch zu diagnostizieren. Aufgrund der hohen Prävalenz und des langen natürlichen Verlaufes des Prostatakarzinoms sowie der ständig steigenden Lebenserwartung muss das Ausmaß der Früherkennung sinnvoll begrenzt werden. Die Aufgabe besteht darin, klinisch signifikante, organbegrenzte und kurativ therapierbare Prostatakarzinome frühzeitig zu diagnostizieren, um Morbidität und Mortalität zu senken sowie die Lebensqualität zu erhöhen (Brawley and Barnes 2001; Brawley, Barnes et al. 2001; Djavan, Mazal et al. 2001).

Allerdings spielen bei dieser Überlegung nicht nur spezifische fachliche, sondern vor allem auch ethische und gesundheitspolitische Überlegungen eine Rolle. Insbesondere die Einführung des PSA-Tests und die sich daraus ergebenden diagnostischen Möglichkeiten haben zu einer weitreichenden öffentlichen Diskussion geführt. Die Frage, welche Auswirkung ein Massenscreening auf die Senkung von Morbidität und Mortalität sowie die Entwicklung der Kosten im Gesundheitswesen hat, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden (Littrup, Kane et al. 1994; Potosky, Feuer et al. 2001; Bunting 2002).

2.2.1 Digitale rektale Untersuchung

In der Bundesrepublik Deutschland ist die digitale rektale Untersuchung (DRU) fester Bestandteil der urologischen Vorsorgeuntersuchung. Die Sensitivität erreicht bei erfahrenen Untersuchern bis zu 70 %, wobei in 10 - 15 % der Fälle ein Karzinom gefunden wird, ohne dass eine pathologische PSA-Erhöhung vorliegt (Smith and Catalona 1995; Catalona, Partin et al. 1999).

Allerdings handelt es sich bei ca. 60 % der allein durch DRU diagnostizierten Prostatakarzinome bereits um fortgeschrittene Stadien, die einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Bei unauffälliger digitaler rektaler Untersuchung werden in Abhängigkeit vom PSA-Wert in ca. 8 % Karzinome gefunden, wobei diese Rate bei ausgewähltem Krankengut sowie durch eine Extensivierung der Biopsiezahl deutlich höher liegen kann.

Trotz der Tatsache, dass nicht jeder auffällige Tastbefund einem Karzinom entspricht, sollte bei pathologischer DRU unabhängig vom PSA-Wert eine Biopsie durchgeführt werden.

Im Vergleich von klinischem und pathologischem Staging besteht nur in ca. 61 % eine Übereinstimmung (Candas, Cusan et al. 2000; Presti 2000).

Zusammenfassend ist die DRU ein sehr sensibles und auch in Zukunft unverzichtbares Verfahren im Rahmen der Prostatakarzinomdiagnostik. Sie sollte jedoch immer im Kontext zu den anderen verfügbaren Untersuchungsmethoden interpretiert werden.

2.2.2 PSA

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 34000 Dalton. Sie wird in erster Linie von den Epithelzellen der Prostata Drüsen sezerniert.

Die Erstbeschreibung seiner Aminosäuresequenz erfolgte bereits Mitte der 60er Jahre (Li, Kanwal et al. 1973). Im Prostatagewebe wurde das PSA erstmals 1979 von Wang et. al isoliert und auch benannt (Kuriyama, Loo et al. 1982).

Die physiologische Aufgabe des PSA liegt in der Verflüssigung des Ejakulates durch Proteolyse der gelformenden Seminogeline. Die Expression der Serinprotease wird genetisch gesteuert und von Testosteron / Dihydrotestosteron stimuliert (Hilz 1995).

Im Jahr 1980 konnte PSA erstmals auch im Serum nachgewiesen werden. Anfang der 90er Jahre folgte die Unterscheidung zwischen komplexem, an Alpha1-Antichymotrypsin gebundenem, und freiem PSA (Lilja, Christensson et al. 1991; Stenman, Leinonen et al. 1991).

Von wesentlicher Bedeutung ist die Tatsache, dass es sich beim PSA nicht um einen karzinom- sondern gewebespezifischen Marker der Prostata handelt. Somit ist PSA auch beim Gesunden als physiologischer Parameter nachweisbar, wobei ca. 0,12 bis 0,31 ng/ml PSA pro Gramm Prostatadrüsenewebe in das Serum abgegeben werden. Seine Bedeutung als Tumormarker ergibt sich aus der Tatsache, dass die PSA-Exprimierung bei Karzinomgewebe etwa 10mal höher ist als beim Adenom (Jung, Brux et al. 1999; Lein, Jung et al. 1999). Im Gegensatz dazu beeinflusst eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) den PSA-Wert nicht.

Weitere Ursachen für einen nicht-karzinombedingten PSA-Anstieg ergeben sich durch eine Irritation der Gewebsschranke zwischen Drüsenlumina und dem Gefäßsystem (z.B. Biopsie, TUR-Prostata, Prostatitis, Zystoskopie, DRU, sexuelle Aktivität). Das Ausmaß der Erhöhung ist hierbei sehr unterschiedlich, wobei die Veränderungen jedoch fast immer vorübergehend sind. Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Halbwertszeit des PSA zwischen 36 und 72 Stunden (Polascik, Oesterling et al. 1999). Seit Ende der 80er Jahre wird das PSA nach Auswertung zahlreicher vorausgegangener Studien als Erkennungs- und Verlaufsparemeter für das Prostatakarzinom eingesetzt (Brawer and Lange 1989; Duffy 1996). Der erste kommerzielle PSA-Test der Firma Hybritech wurde 1986 für die Verlaufsbeobachtung nach Therapie zugelassen. Hierbei konnte nach ausreichenden Validierungsverfahren der Grenzwert für einen Karzinomverdacht bei 4 ng/ml definiert werden. Mittlerweile sind zahlreiche verschiedene Testsysteme verfügbar, so dass zum Teil davon abweichende Referenzbereiche angegeben und ggf. berücksichtigt werden müssen. Durch die Einbeziehung des PSA-Wertes konnte die Prostatakarzinomdiagnostik erheblich verbessert, vielleicht sogar revolutioniert werden. Der Anteil der organbegrenzten und somit kurativ therapierbaren Karzinome konnte deutlich erhöht werden (Merrill 2001).

Trotz dieser Entwicklung ist weiterhin unklar, welches diagnostische Vorgehen bei PSA-Werten in der sogenannten „Grauzone“ zwischen 4 und 10 ng/ml sowie unauffälliger digitaler rektaler Untersuchung zu empfehlen ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesen Fällen eine benigne Prostatahyperplasie als Ursache der PSA-Erhöhung vorliegt,

beträgt bis zu 70 % (Catalona, Richie et al. 1994). Allerdings liegt folglich auch bei 30 % der Untersuchten bereits ein Karzinom vor.

Es gibt vielfältige Überlegungen, die Empfindlichkeit der PSA-Diagnostik zur Unterscheidung zwischen Karzinom und Adenom zu erhöhen.

Die Einführung altersabhängiger PSA-Grenzwerte wird nach wie vor diskutiert, lässt sich jedoch aufgrund differenter Studienergebnisse bisher nicht überzeugend begründen (Catalona, Southwick et al. 2000).

Der Einsatz der PSA-Dichte, bei welcher PSA-Wert und Prostatagröße in ein Verhältnis gesetzt werden, entspricht in seinem Ansatz durchaus den pathophysiologischen Bedingungen bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Ein Quotient $> 0,15$ wird hierbei als suspekt angesehen. Allerdings ist die Differenzierung zwischen Karzinom und Adenom aufgrund der häufig nur geringen Unterschiede der PSA-Werte sowie in Anbetracht der sehr untersucherabhängigen und bisher nicht standardisierten Prostatavolumetrie äußerst schwierig (Brassell, Kao et al. 2005; Perrin 2006; van der Kwast and Roobol 2006).

Die PSA-Anstiegsrate (Velocity) basiert auf der Tatsache, dass bei Vorliegen eines Karzinoms ein kontinuierlicherer und stärkerer PSA-Anstieg als beim Adenom zu beobachten ist. Hierbei gelten Anstiegsraten über 0,75 ng/ml pro Jahr als karzinomverdächtig. Bei primär erhöhten PSA-Werten sollte die weitere Diagnostik wegen der notwendigen langen Beobachtungsdauer nicht verzögert werden. Im Rahmen der anschließenden Betreuung bzw. bei nur grenzwertig erhöhten PSA-Werten sollte sie jedoch unbedingt berücksichtigt werden (Perrin 2006; Ryan and Small 2006). Die Bestimmung des Quotienten zwischen freiem PSA und Gesamt-PSA basiert auf der Tatsache, dass sich der Anteil des freien PSA bei Vorliegen eines Karzinoms verringert. Hierbei werden allgemein Anteile unter 15 % ($fPSA/tPSA < 0,15$) als karzinomverdächtig angesehen. Bei Anwendung dieses Grenzwertes lassen sich ca. 30 % der unnötigen Biopsien vermeiden. Allerdings führt dieses Vorgehen auch dazu, dass in der PSA-Grauzone ca. 15 bis 20 % der Karzinome nicht erkannt werden (Ellis, Etzioni et al. 2001; Aslan, Irer et al. 2005).

Dementsprechend sollte derzeit generell bei PSA-Werten über 4 ng/ml und gleichzeitig bestehender Möglichkeit zur Durchführung einer kurativen Therapie eine ultraschallgestützte Biopsie der Prostata durchgeführt werden.

Die prognostische Wertigkeit des PSA-Wertes zur exakten Vorhersage des pathologischen Tumorstadiums ist, insbesondere in der Grauzone zwischen 4 und 10

ng/ml, eher gering (Kuriyama, Obata et al. 1996). Allerdings besitzt er bei Anwendung sogenannter Nomogramme in Kombination mit anderen Parametern eine höhere Wertigkeit vor allem bei der Vorhersage einer Lymphknotenmetastasierung.

Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit ossärer Metastasen hat es sich gezeigt, dass diese bei PSA-Werten unter 10 ng/ml praktisch nie vorkommen, so dass in diesen Fällen auf eine entsprechende Ausbreitungsdiagnostik verzichtet werden kann (Lopez, Montes De Oca et al. 1996).

2.2.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung

Der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS) ist fester Bestandteil der Prostatakarzinomdiagnostik. Allerdings ist sie der digitalen rektalen Untersuchung aufgrund der hohen Zahl falsch negativer Befunde nicht überlegen.

Als typisches sonografisches Malignitätskriterium gelten echoarme Areale, die dann in ca. 20 – 30 % auch tatsächlich Tumorgewebe enthalten. Die Domäne des TRUS liegt jedoch in der Prostatavolumetrie, welche aber bisher nicht standardisiert und sehr untersucherabhängig ist, der ultraschallgestützten Prostatabiopsie sowie der klinischen Verlaufsbeurteilung. Im Rahmen des Tumorstaging ist die Beurteilung einer Kapselpenetration sowie Samenblaseninfiltration von Bedeutung, wobei insgesamt eine Genauigkeit von ca. 60 % angegeben wird (Ng, Vasilareas et al. 2005; Ozden, Turgut et al. 2005; Rodriguez-Patron Rodriguez, Mayayo Dehesa et al. 2005).

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der diagnostischen Qualität des TRUS besteht in der Artefiziellen Neuronalen Netzwerkanalyse (ANNA) mit zusätzlicher Erfassung und Auswertung subvisueller und graustufendifferenter Informationen (Loch, Leuschner et al. 1999).

2.2.4 Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist die entscheidende diagnostische Maßnahme zum Nachweis eines Prostatakarzinoms. Besteht aufgrund der durchgeführten Untersuchungen (DRU, PSA, TRUS) der begründete Verdacht auf ein Prostatakarzinom, so sollte sie zur histologischen Sicherung durchgeführt werden.

Aktuell ist die transrektale, ultraschallgestützte systematische Stanzbiopsie der Prostata mit standardisierten kommerziellen Biopsiesets das Verfahren der Wahl (Ismail and

Gomella 2001; Raja, Ramachandran et al. 2006). Diese sollte zur Vermeidung infektiöser Komplikationen unter antibiotischer Prophylaxe durchgeführt werden. Die Komplikationsrate wird mit ca. 7 – 16 % angegeben, wobei schwere Komplikationen sehr selten sind. Hämaturien treten in ca. 58 % der Fälle auf und sistieren in der Regel spontan nach einigen Tagen (Wammack, Djavan et al. 2001).

Die Zahl der durchgeführten Biopsien ist insgesamt sehr unterschiedlich und variiert zwischen einer und 32. Eine einzelne gezielte Biopsie sollte als obsolet gelten, da die Erkennungswahrscheinlichkeit äußerst gering ist. Weiterhin muss man aber berücksichtigen, dass sich mit exzessiver Steigerung der Biopsiezahl die Detektionsrate für klinisch signifikante Karzinome nur noch unwesentlich erhöhen lässt. Als Standard gilt daher aktuell noch die randomisierte Sextantenbiopsie. Allerdings sprechen Angaben in der Fachliteratur sowie die eigenen Erfahrungen dafür, mindestens 10 Biopsien systematisch sowie ggf. zusätzliche gezielt zu entnehmen. Hierbei werden auch die lateralen dorsalen Prostataanteile erfasst, so dass die Erkennungsrate ohne relevante Zunahme der Komplikationen deutlich erhöht werden kann (Eskicorapci, Baydar et al. 2004; Rodriguez Alonso, Gonzalez Blanco et al. 2005; Sruogis, Jankevicius et al. 2005).

Ein weiterer Vorteil der systematischen Mehrfachbiopsie besteht in der Möglichkeit, aus der Zahl der tumortragenden Biopsiezylinder sowie dem Tumoranteil in den einzelnen Biopsien auf die lokale Tumorausdehnung zu schließen. Diesbezüglich sind jedoch weitere zuverlässige Auswertungen erforderlich.

Das histologische Ergebnis ist in den meisten Fällen eindeutig, so dass bei Nachweis eines Karzinoms eine entsprechende Therapieplanung erfolgen kann. Allerdings wird die prognostische Wertigkeit der erhobenen Befunde dadurch eingeschränkt, dass der präoperativ ermittelte Gleason-Score nicht in allen Fällen mit dem Gleason-Score des Operationspräparates übereinstimmt (Andren, Fall et al. 2006).

2.2.5 Bildgebende Verfahren

Die Skelettszintigrafie ist fester Bestandteil der Prostatakarzinomdiagnostik und dient dem sicheren Ausschluss bzw. Nachweis ossärer Metastasen. Aufgrund der hohen Sensitivität lassen sich auffällige Befunde frühzeitig erfassen. Da bei PSA-Werten unter 10 ng/ml eine Skelettmetastasierung praktisch nie vorkommt, ist sie jedoch in diesen Fällen verzichtbar (Ataus, Citci et al. 1999).

Zur Therapieplanung und insbesondere Operationsvorbereitung werden üblicherweise eine Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen sowie in ausgewählten Fällen eine Abdomensonografie durchgeführt. Zum Ausschluss morphologischer Anomalien des harnableitenden Systems erfolgt in vielen Kliniken präoperativ eine Ausscheidungsurographie.

Im Rahmen der Diagnostik und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms spielen die allgemein zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren wegen der geringen Sensitivität und Spezifität eine eher untergeordnete Rolle. Das Computertomogramm (CT) hat bei der Beurteilung des klinischen Primärtumorstadiums eine Zuverlässigkeit von lediglich 56 % (Styles and Seltzer 1985; Fournier, Valeri et al. 2004).

Auch bei der Klärung des Lymphknotenstatus kommt es nur dann zum Einsatz, wenn aufgrund der Befundkonstellation eine regionäre Lymphknotenmetastasierung vermutet wird. Bei der Diagnostik von Fernmetastasen liegen häufig bereits andere eindeutige Hinweise auf ein fortgeschrittenes Karzinom, z.B. massiv erhöhte PSA-Werte, vor, so dass sich diesbezüglich keine zusätzlichen Erkenntnisse ergeben.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) liefert dem CT vergleichbare Ergebnisse, wobei auch der zunächst vielversprechende Einsatz endorektaler Sonden keine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Sicherheit ergeben hat (Cornud, Bellin et al. 2006).

2.2.6 Staging-Lymphadenektomie

Aufgrund der geringen Sensitivität der bildgebenden Verfahren bei der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms wurde das Konzept der Staging-Lymphadenektomie etabliert. Das Ziel besteht darin, den regionären Lymphknotenstatus vor Einleitung einer kurativ intendierten Therapie definitiv histologisch zu klären. Insbesondere in Fällen, in denen eine radikale perineale Prostatektomie bzw. eine Bestrahlungstherapie geplant ist, hat sie einen hohen Stellenwert erlangt.

Die klassische pelvine Lymphadenektomie (PLA) kann offen-chirurgisch oder laparoskopisch durchgeführt werden, wobei dem endoskopischen Vorgehen wegen der geringeren Invasivität eindeutig der Vorrang gegeben werden sollte. Im Rahmen der Lymphadenektomie werden üblicherweise die Regionen der externen und ggf. internen iliakalen Gefäße sowie die Fossa obturatoria erreicht. Das Konzept der erweiterten

(radikalen) pelvinen Lymphadenektomie beinhaltet zusätzlich die Entfernung der Lymphknoten der Präsakralregion, wobei sich dieses Vorgehen wegen der damit möglicherweise verbundenen zusätzlichen Komplikationen bisher nicht durchgesetzt hat (Waehre, Wanderaas et al. 1992; Puppo, Perachino et al. 1994; Schumacher, Burkhard et al. 2005).

Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie beinhaltet die Markierung der primären Lymphabflussgebiete der Prostata mittels Radionuklid sowie deren gezielte Entfernung im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie. Die Empfindlichkeit insbesondere bei der Diagnose von Mikrometastasen kann damit erhöht werden. Allerdings ist der organisatorische und technische Aufwand erheblich, so dass die Entscheidung zu einer routinemäßigen Durchführung im Hinblick auf den erwarteten Nutzen und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen derzeit noch nicht abschließend getroffen werden kann (Wawroschek, Vogt et al. 2001; Jeschke, Nambirajan et al. 2005; Corvin, Schilling et al. 2006; Salem, Hoh et al. 2006).

Insgesamt werden nur bei ca. 10 % der Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom Lymphknotenmetastasen diagnostiziert (Messing, Manola et al. 1999; Cheng, Zincke et al. 2001). Da somit 90 % aller Patienten unnötig den Belastungen dieses rein diagnostischen operativen Eingriffs ausgesetzt werden, existieren Bestrebungen, unter bestimmten Bedingungen auf die Lymphadenektomie zu verzichten (Ekman 1997). Auf der Grundlage statistischer Prognosemodelle zur Vorhersage des Lymphknotenbefalls sollen jene Fälle identifiziert werden, in denen kein erhöhtes Risiko vorliegt und die Lymphadenektomie verzichtbar ist (El-Galley, Keane et al. 1998).

Derzeit wird hierfür ein statistisches Risiko von maximal 2 % als Grenzwert akzeptiert, vorausgesetzt, es handelt sich um ein lokal begrenztes Karzinom (< T3) mit niedriger Malignität (G1-2, Gleason-Score < 7) und einem PSA unter 10 ng/ml (Jakse, Manegold et al. 2000).

2.2.7 Präoperative prognostische Parameter

Im Rahmen der Diagnostik und insbesondere vor Entscheidung zur Durchführung einer potentiell kurativen Therapie spielen prognostische Parameter eine ständig zunehmende Rolle. Das Ziel besteht einerseits in der möglichst exakten Vorhersage des pathologischen Primärtumor- und Lymphknotenstadiums sowie andererseits in der

Abschätzung der langfristigen Erkrankungsprognose. Natürlich sollen wesentliche Therapieentscheidungen nicht ausschließlich von statistischen Risikomodellen abhängig gemacht werden, da es sich in jedem Fall um eine individuelle, gemeinsam von Arzt und Patient getroffene Entscheidung handelt. Hierbei können sie jedoch wertvolle, zum Teil richtungsweisende Hilfe im Rahmen des Beratungsgesprächs leisten.

Es existieren klinische Verlaufsbeobachtungen, die in die Entscheidung einbezogen werden müssen. So hat ein Patient mit einem Gleason-Score von 8-10 und einem PSA über 20 ng/ml nur noch eine 10 %ige Aussicht auf Langzeitheilung durch eine radikale Prostatektomie. Bei einem Gleason-Score von 7 und einem PSA zwischen 10 und 20 ng/ml liegt diese Wahrscheinlichkeit schon bei 50 % (Han, Partin et al. 2001). Diese Fälle sind zwar beispielhaft und typisch, helfen jedoch im Einzelfall nicht bei der individuellen Risikoeinschätzung und Therapieentscheidung.

Unter diesem Eindruck haben sich einige statistische Prognosemodelle im klinischen Alltag etabliert.

Die Arbeitsgruppe um Roach hat eine Formel zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung veröffentlicht. Hierbei bilden der präoperative PSA sowie der Gleason-Score der Biopsie die Grundlage der Berechnung: $PSA \times 2/3 + (Gleason-Score - 6) \times 10 = N+ \%$ (Roach, Marquez et al. 1994).

Die Arbeitsgruppe um Partin hat ein tabellarisches Nachschlagewerk erarbeitet, aus dem sich auf der Grundlage des klinischen Stadiums, des präoperativen PSA-Wertes sowie des Gleason-Score der Biopsie das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung sowie eines lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums ablesen lässt (Partin, Kattan et al. 1997; Partin, Mangold et al. 2001).

Auf der Basis der gleichen präoperativen Parameter wurden von der Arbeitsgruppe um Kattan Nomogramme erstellt, um die Progressionswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie ermitteln zu können (Kattan, Wheeler et al. 1999).

In Zukunft müssen weitere Parameter, wie z.B. die Zahl bzw. der Anteil der tumortragenden Biopsien, auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht werden.

2.3 Therapiemöglichkeiten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Unter einem lokal begrenzten Prostatakarzinom versteht man einen Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist, die Prostatakapsel als natürliche Organgrenze nicht überschritten und keine Metastasen gebildet hat. Somit umfasst dieser klinische Begriff die Stadien T1a bis T2c N0 M0 nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2002.

Eine Sonderstellung nimmt das Stadium T3 N0 M0 ein. Hierbei liegt ein kapselüberschreitender, somit lokal fortgeschrittener Tumor vor, der jedoch unter bestimmten Bedingungen einer radikalen lokalen Therapie zugänglich scheint (Van Poppel, Goethuys et al. 2001). Diesbezüglich existieren bisher keine einheitlichen Empfehlungen und Therapiekonzepte.

Das Standardverfahren zur kurativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die radikale Prostatektomie dar. Hierbei spielt die Wahl des operativen Zugangs im Hinblick auf das aus onkologischer Sicht zu erwartende Ergebnis keine entscheidende Rolle, da allen Verfahren die vollständige Entfernung des tumortragenden Organs gemeinsam ist. Allerdings müssen zur endgültigen Beurteilung längerfristige Verlaufsbeobachtungen abgewartet werden.

Alternativ kommen als Therapiekonzepte die perkutane Bestrahlung oder Brachytherapie, aber auch Surveillance-Strategien („Wait and Watch“) in Betracht (Sooriakumaran, Khaksar et al. 2006).

Bei der Entscheidung zur Durchführung einer Therapie sollten jedoch nicht nur onkologische Parameter berücksichtigt werden. Das Ziel besteht in der kurativen Behandlung eines Patienten, der von den Ergebnissen der geplanten Therapie auch längerfristig profitieren kann. Aus diesem Grund hat sich gezeigt, dass insbesondere bei Wahl eines operativen Therapieverfahrens eine voraussichtliche Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gefordert werden sollte (Whitmore 1990). Bei dieser Bewertung ist das biologische Alter eines Patienten deutlich zuverlässiger als das rein kalendarische.

2.3.1 Radikale Prostatektomie

Die erste radikale Prostatektomie wurde im Jahr 1904 von Young im Johns Hopkins Hospital Baltimore von einem perinealen Zugang aus durchgeführt. Die bislang

dominierende retropubische Technik wurde erstmals im Jahr 1947 von Millin beschrieben. Aufgrund der guten Ergebnisse zahlreicher retrospektiver Studien gilt die radikale Prostatektomie als „Goldstandard“ bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, an deren Langzeitresultaten sich alle anderen Konzepte messen lassen müssen (Schumacher, Thalmann et al. 2006).

Die radikale Prostatektomie umfasst die Entfernung der gesamten Prostata einschließlich Blasenhalsmanschette, der Samenblasen sowie der Ampullen beider Samenleiter.

Bei der Durchführung von einem retropubischen Zugang aus ergeben sich grundsätzlich 2 Möglichkeiten bei der Präparation der Prostata. Zum einen die deszendierende Vorgehensweise, welche vor allem den Vorteil eines geringeren akuten Blutungsrisikos beinhaltet, da nur kurze Zeit zwischen Durchtrennung des dorsalen Venenplexus und Entfernung des Präparates vergeht.

Zum anderen die ascendierende Technik vom Apex zur Blase, welche insbesondere bei der Präparation im Bereich der dorsalen Gefäß-Nervenbündel im Rahmen nervschonender Techniken (Walsh 1988) sowie der Samenblasen deutliche Vorteile bietet. Ein weiterer Vorteil der radikalen retropubischen Prostatektomie ist die Möglichkeit zur simultanen Durchführung der pelvinen Lymphadenektomie (Bahnsen, Hanks et al. 2000). Die Technik konnte im Verlauf der Jahre ständig modifiziert und verbessert sowie weitgehend standardisiert werden, so dass sich aktuell eine geringe Mortalität sowie verminderte Rate an Früh- und Spät komplikationen ergibt.

In den letzten Jahren wurde zunehmend die laparoskopische sowie extraperitoneal-endoskopische Vorgehensweise eingeführt und etabliert. Die Vorteile liegen hierbei in der Möglichkeit einer wesentlich subtileren Präparation im Bereich aller Gewebestrukturen verbunden mit einem deutlich verminderten intraoperativen Blutverlust sowie einer verkürzten stationären Verweildauer. Dem steht allerdings neben dem hohen technischen Aufwand eine deutlich verlängerte Operationszeit gegenüber, die erst nach Durchlaufen einer längeren „Lernkurve“ des Operateurs vergleichbare Daten ergibt (Guillonneau, Cathelineau et al. 1999; Turk, Deger et al. 2001; Rozet, Galiano et al. 2005).

Die minimal-invasiven Verfahren sind eine interessante und innovative Alternative, deren Langzeitbeurteilung jedoch aktuell noch nicht möglich ist.

Allen retropubischen Verfahren steht die radikale perineale Prostatektomie gegenüber. Hierbei ergeben sich die Vorteile eines gering invasiven Zugangs, sehr guter

präparatorischer Bedingungen vor allem im Bereich der Harnröhre, geringer intraoperativer Blutverluste, kurzer Operationszeiten sowie einer verkürzten stationären Verweildauer (Jakse, Manegold et al. 2000; Lance, Freidrichs et al. 2001). Allerdings wird die Anwendung des Verfahrens durch die Prostatagröße begrenzt, da bei größeren Organvolumina eine exakte Präparation aus operationstechnischer und onkologischer Sicht nicht mehr durchführbar ist. Weiterhin ist eine gleichzeitige pelvine Lymphadenektomie nicht bzw. nur mit erheblichem Aufwand möglich, so dass diese entweder separat durchgeführt oder darauf verzichtet werden muss. In diesem Zusammenhang erlangen Prognosemodelle zur Vorhersage einer Lymphknotenmetastasierung eine besondere Bedeutung.

Zusammenfassend ergeben sich für jedes der beschriebenen Verfahren Vor- und Nachteile. Eine endgültige Einschätzung der langfristigen operativen und onkologischen Ergebnisse moderner Verfahren kann derzeit noch nicht getroffen werden.

Sowohl die retropubische als auch perineale Prostatektomie sind standardisierte Eingriffe mit einem akzeptablen Komplikationspotential. Hierbei muss zwischen den intraoperativen, Früh- und Spätkomplikationen unterschieden werden.

Bei den intraoperativen Komplikationen ist der Blutverlust von besonderer Bedeutung. In großen Behandlungsserien werden Angaben von mindestens 1000 ml gemacht, wobei diese Zahlen aus eigenen Erfahrungen nicht nachvollzogen werden können (Dillioglulil, Leibman et al. 1997).

Insbesondere die perineale Vorgehensweise erlaubt eine subtilere Präparation und Blutstillung, so dass die Transfusionswahrscheinlichkeit äußerst gering ist.

Rektumverletzungen werden in ca. 0,7 bis 2 %, Harnleiterverletzungen in ca. 0,3 bis 1 % der Fälle beschrieben. Weiterhin sind Läsionen der Beckenvenen, des N. obturatorius sowie der Harnblase von Bedeutung. Die perioperative Letalität ist in erster Linie von der Selektion geeigneter Patienten abhängig und variiert zwischen 0 und 1,6 % (Fichtner, Mengesha et al. 2004; Dahm, Yang et al. 2005).

Im Rahmen der unmittelbaren postoperativen Phase handelt es sich meist um kardiovaskuläre Komplikationen, die in ca. 2 bis 4 % der Fälle auftreten. Bei 10 % der Patienten entwickelt sich eine Lymphozele, die jedoch in den meisten Fällen ohne klinische Relevanz ist. Eine Insuffizienz der Harnröhren-Harnblasen-Anastomose entwickelt sich bei ca. 2,7 bis 4 % der Fälle. Bei der Revision von Frühkomplikationen ist in 7 bis 23 % der Patienten nach radikaler Prostatektomie eine operative Intervention erforderlich (Heinzer, Graefen et al. 1997; Igel and Wehle 1999).

Spätkomplikationen der radikalen Prostatektomie sind die Harninkontinenz (2 - 60 %), die erektile Dysfunktion (50 – 100 %) sowie die Anastomosenstriktur (2 – 18 %) (Dilliogluligil, Leibman et al. 1997; Potosky, Legler et al. 2000).

Insbesondere bei der Bewertung und Graduierung der postoperativen Inkontinenz ergeben sich die großen Differenzen auch aufgrund unterschiedlicher Begriffsdefinitionen, die der Erfassung zugrunde gelegt werden.

Um die individuellen Folgen der radikalen Prostatektomie besser darstellen zu können, wurden Erfassungskriterien zur Lebensqualität der Patienten definiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Vergleich von operierten Patienten und der Kontrollgruppe, von Sexual- und Blasenfunktion abgesehen, keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar waren (Litwin, Melmed et al. 2001).

2.3.2 Perkutane Strahlentherapie

In der kurativen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die perkutane Strahlentherapie die wichtigste Alternative zur radikalen Prostatektomie dar. Früher wurde sie vor allem bei Patienten mit Kontraindikationen zu einer operativen Therapie, insbesondere kardiovaskulären Risiken, angewendet. In den letzten Jahren hat diese Behandlungsform jedoch wieder eine zunehmende Verbreitung gefunden und wird von Patienten häufig als primäre Therapieform in Anspruch genommen. Hierbei spielen sowohl die verminderte Invasivität als auch die vermutlich geringere Rate an Spätkomplikationen, insbesondere Impotenz und Inkontinenz, eine wesentliche Rolle (Wiegel, Schmidt et al. 1992; Gademann 1994; Bonhomme, Choquet et al. 2000; Ray, Cassady et al. 2002).

Die systematische Anwendung der Strahlentherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms geht auf die grundlegenden Arbeiten von Bagshaw (Bagshaw 1969) und del Regato zurück. Die erste Bestrahlung eines Prostatakarzinoms wurde jedoch bereits im Jahr 1910 von Paschkis durchgeführt.

Unter kurativer Zielsetzung erfolgt die Behandlung zumeist als perkutane konformale Bestrahlung. Hierbei ist die Dosisverteilung der Organ- bzw. Tumorkontur exakt angepasst. Durch den Einsatz der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung kann ein steiler Dosisgradient zwischen dem zu bestrahlenden Zielgebiet und dem umliegenden Normalgewebe erzielt werden, so dass sich diese Form als Standard in der Hochvolttherapie des Prostatakarzinoms etabliert hat. Die erforderliche Strahlendosis

liegt bei mindestens 70 Gy, wobei sich ab 74 Gy aufgrund der nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine signifikante Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle und damit ein verbessertes Gesamt- und rezidivfreies Überleben ergibt (Kupelian and Willoughby 2001). In Anbetracht der stetigen Weiterentwicklungen insbesondere auf dem Gebiet der Lokalisationsdiagnostik lassen sich auch in Zukunft weitere Verbesserungen der Ergebnisse erwarten.

Neben der definitiven kurativen Zielsetzung ergeben sich zahlreiche weitere Indikationen zum Einsatz der perkutanen Bestrahlung im Therapiekonzept des Prostatakarzinoms. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und / oder unklarem Lymphknotenstatus lassen sich gute Ergebnisse durch Anpassung der Bestrahlungsfelder und Dosisescalation erzielen. Weiterhin kommt die Bestrahlung im Rahmen der adjuvanten Therapie bei unvollständiger Resektion (R1-Befunde) oder zur Behandlung von lokalen Rezidiven nach vorausgegangener operativer Therapie in Betracht (Hocht, Wiegel et al. 2002; Wiegel and Hinkelbein 2002).

Insgesamt scheint die Kombination mit einer simultanen Androgendeprivation zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse zu führen, wobei entsprechende Studien noch nicht endgültig abgeschlossen sind (Crook 2005; Kirby 2005; Pearce, Choo et al. 2006). Die wesentlichen Komplikationen der perkutanen Strahlentherapie erklären sich in erster Linie durch die Schädigung strahlensensibler Gewebe in der Umgebung des Zielorgans, insbesondere also der Harnblasen- und Rektumschleimhaut. Als typische Veränderungen können eine akute, aber auch chronische Strahlenzystitis, -proktitis und -enteritis auftreten. Diese Komplikationen sind seit Einführung der konformalen Bestrahlung insgesamt seltener und treten in schwerer Form in weniger als 5 % der Fälle auf. Bei ca. 5 % der Patienten kommt es im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer möglicherweise postentzündlichen Harnröhrenstriktur. Infolge der strahlenbedingten Schädigung im Bereich der Gefäß-Nervenbündel kommt es bei 5 – 41 % der Patienten zur einer Impotenz als Spätkomplikation. Eine Streßinkontinenz ist jedoch nur sehr selten zu beobachten (Lawton, Won et al. 1991; Lagerveld, Laguna et al. 2003) .

2.3.3 Brachytherapie

Die Brachytherapie konnte sich in den letzten Jahren neben der perkutanen Bestrahlung als strahlentherapeutisches Verfahren in der Therapie des

Prostatakarzinoms etablieren. Hierbei muss zwischen der Low dose rate (LDR)-Brachytherapie und der High dose rate (HDR)-Brachytherapie unterschieden werden. Die LDR-Brachytherapie basiert auf der Verwendung von Strahlenquellen mit niedriger Energie (Jod 125, Palladium 103). Bei der HDR-Brachytherapie kommen Strahlenquellen mit höherer Energie (Iridium 192, Gold 198) zum Einsatz. Prinzipiell können diese Strahlenquellen als permanente (I-125, Pd-103, Au-198) oder temporäre Quellen (Ir-192) appliziert werden (Colella, Scrofino et al. 2006; Yorozu, Toya et al. 2006).

Als Monotherapie kommt die LDR-Brachytherapie bei streng lokal begrenzten Karzinomen (T1a-T2a) mit niedriger Malignität (Gleason-Score: 2 – 6) und niedrigem PSA (< 10 ng/ml) in Betracht. Bei größerer Tumorausdehnung sollte die Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung erfolgen (Siegsmund, Musial et al. 2001).

Die HDR-Brachytherapie bietet sich bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen höherer Malignität an, wobei auch in diesen Fällen die Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung bevorzugt werden sollte.

Die Implantation der Strahlenquellen (Seeds) über einen perinealen Zugang und die Therapieüberwachung erfolgt in enger Zusammenarbeit von Urologen und Strahlentherapeuten im Rahmen von Zentren (Anglesio, Calamia et al. 2005; Cosset and Haie-Meder 2005).

Die Anwendung der Brachytherapie sollte auf kleinere Prostatavolumina (< 60 ml) begrenzt werden. Bei größerem Volumen, kürzlich vorausgegangener (< 6 Monate) Operation (TUR-P), lokal ausbrechenden (T4) bzw. metastasierten Karzinomen sollte eine Brachytherapie nicht durchgeführt werden.

2.3.4 Surveillance-Strategie

Ausgehend vom langen natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms und in Anbetracht der Tatsache, dass zunehmend auch klinisch nichtsignifikante Karzinome histologisch gesichert werden, entwickelte sich die Strategie des „watchful waiting“.

Hierbei entscheiden sich Arzt und Patient gemeinsam für einen Verzicht auf eine primäre Therapie zugunsten eines abwartenden beobachtenden Verhaltens. Sollte es im weiteren Verlauf zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. Auftreten einer tumorbedingten Symptomatik kommen, wird dann eine entsprechende Therapie

begonnen, wobei in der Regel nur die verzögerte Androgendeprivation in Betracht kommt (Klotz and Nam 2006).

Der Vorteil liegt einerseits in der Möglichkeit, auf eine Behandlung vollständig verzichten zu können, wenn es zu keiner entsprechenden Entwicklung kommt.

Andererseits lässt sich durch den verzögerten Beginn einer Androgendeprivation der Zeitpunkt des hormonrefraktären Verhaltens des Tumors und der damit verbundene schnelle Progress der Erkrankung möglicherweise zeitlich verlagern.

Der Nachteil besteht darin, dass ein primär möglicherweise kurativ zu behandelnder Tumor im zeitlichen Verlauf nur noch einer palliativen Therapie zugänglich ist.

Zusammenfassend kann der Stellenwert der Surveillance-Strategie derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Insbesondere fehlen gesicherte Einschlusskriterien.

Diesbezüglich müssen die Ergebnisse randomisierter Studien abgewartet werden (Wilt and Brawer 1997; Parker 2004).

2.4 Therapiemöglichkeiten des lokal fortgeschrittenen sowie metastasierten Prostatakarzinoms

Unter einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom versteht man einen Tumor, der die Prostatakapselform als natürliche Organgrenze überschritten hat. Dieser klinische Begriff umfasst somit die Stadien T3 und T4.

Einen besonderen Stellenwert hat hierbei der lokal fortgeschrittene, jedoch nicht metastasierte Tumor T3 N0 M0. Es existieren keine einheitlichen Empfehlungen zum therapeutischen Management bei dieser Befundkonstellation.

In einigen Zentren wird in diesen Fällen die radikale Prostatektomie bzw. primäre perkutane Strahlentherapie empfohlen (Van Poppel, Goethuys et al. 2001).

Alternativ kommt die Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung bei Nachweis eines pT3-Karzinoms im Prostatektomiepräparat in Betracht (Schild and Pisansky 2001; Hocht, Wiegel et al. 2002).

Bei der Bewertung und Entscheidung muss man berücksichtigen, dass die Patienten in einem Teil der Fälle definitiv von einer radikalen lokalen Therapie profitieren. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass in ca. 15 – 20 % der Fälle bei klinisch vermutetem lokal fortgeschrittenem Tumor (T3) die histologische Diagnose ein lokal begrenztes Karzinom (pT2) ergibt. Das muss auch insbesondere dann berücksichtigt werden, wenn

man sich für eine primäre und alleinige Androgendeprivation entscheidet. Zusätzlich wird eine höhere lokale Tumorkontrolle als Grund für ein radikales therapeutisches Vorgehen angeführt.

Insgesamt kann man einschätzen, dass bei Patienten mit einem T3a-Karzinom und einem PSA unter 10 ng/ml die radikale Prostatektomie eine Therapieoption darstellt, die bei negativem Absetzungsrand eine sehr gute lokale Rezidivfreiheit erzielen kann (van den Ouden and Schroder 2000).

Die Androgendeprivation stellt beim metastasierten Prostatakarzinom den Therapiestandard dar. Sie ist ein palliatives Behandlungskonzept, welches auch bei Vorliegen eines virginell, also nicht vorbehandelten metastasierten Tumors anerkannt ist (Torri and Floriani 2005).

Die Hormontherapie kann sofort nach Diagnose, zeitlich verzögert oder intermittierend angewendet werden, wobei sie spätestens bei Auftreten von tumorbedingten Symptomen begonnen werden sollte. Das Konzept der intermittierenden Androgenblockade kann zwar derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden, scheint jedoch den Beginn des hormonrefraktären Tumorverhaltens zeitlich zu verzögern (Tunn, Bruchofsky et al. 2000).

Früher war die operative Kastration die wichtigste Therapieform des metastasierten Prostatakarzinoms. Seit der Einführung der LHRH-Analoga ist es jedoch möglich, die Kastration bzw. beidseitige plastische Orchiektomie bei gleicher Wirksamkeit zu ersetzen. Hierbei ist jedoch zu Beginn eine ca. 14-tägige Kombinationsbehandlung mit einem Antiandrogen erforderlich, um dem initialen Testosteronanstieg („flare up“) wirksam zu begegnen. Bei der dauerhaften Kombination resultiert die komplette Androgenblockade, deren Wirksamkeit im Hinblick auf einen Überlebensvorteil bisher nicht belegt werden konnte (Baltogiannis, Giannakopoulos et al. 2004; Drudge-Coates 2005; Klotz, Payne et al. 2005; Salesi, Carlini et al. 2005; Zerbib 2005).

Weitere therapeutische Möglichkeiten ergeben sich durch den Einsatz von Östrogenen. Wie bereits erwähnt, stellt sich nach einer gewissen Zeit, durchschnittlich nach 18 – 24 Monaten, ein hormonrefraktäres Wachstumsverhalten des Prostatakarzinoms ein (Petrylak 2005). Trotz Fortsetzung der hormonellen Therapie ergibt sich somit die Notwendigkeit einer sekundären Behandlung (Heidenreich 2005). Hierbei kommen wie bei allen anderen Tumorerkrankungen in erster Linie symptomorientierte Verfahren in Betracht. Neben einer suffizienten systemischen Schmerztherapie ergeben sich im Hinblick auf die überwiegend osteoblastischen Knochenmetastasen Möglichkeiten für

den Einsatz von Biphosphonaten. Durch die Verminderung des pathologischen Knochenumsatzes über direkte Osteoklastenhemmung wird nicht nur eine Verringerung von Schmerzen, sondern auch eine direkte Stabilisierung der Knochensubstanz erreicht. Das Risiko ossärer Komplikationen (z.B. pathologischer Frakturen) kann damit deutlich gesenkt werden. Bei Nachweis lokalisierter Metastasen kann zusätzlich eine gezielte Bestrahlung durchgeführt werden (Seegenschmiedt and Oppenkowski 2001). Der Einsatz von Chemotherapeutika spielt bei der palliativen Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms eine zunehmende Rolle. Es existieren unterschiedliche Kombinationen (z.B. Estramustinphosphat-, Mitoxantron-, Docetaxelgestützt), die aktuell im Rahmen von Studien untersucht werden (Boehmer, Anastasiadis et al. 2005; Dyrstad, Shah et al. 2006).

2.5 Prognostische Faktoren

Der endgültige histologische Befund des Operationspräparates ist der grundlegende prognostisch relevante Parameter. Hierbei sind das Tumorstadium einschließlich Lymphknotenstatus, der Differenzierungsgrad bzw. Gleason-Score sowie der Status des Resektionsrandes von Bedeutung.

Liegt zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie ein organbegrenzt (pT2 pN0 M0 R0) Prostatakarzinom vor, so lassen sich durch die radikale Prostatektomie hervorragende Langzeitergebnisse erzielen. In einer großen amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass auch nach 15 Jahren bei 82 % der operierten Patienten weder eine Metastasierung noch ein biochemisches Rezidiv (PSA) nachweisbar waren (Pound, Partin et al. 1999).

Bei Nachweis eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms (pT3) sind die langfristigen Ergebnisse, wie schon zuvor erwähnt, weitaus schlechter einzuschätzen.

Der Parameter Differenzierungsgrad bzw. Gleason-Score spielt insbesondere bei der individuellen Prognose innerhalb der gleichen Tumorstadien eine entscheidende Rolle. Der histologische Status der Resektionsränder scheint ein vom primären Tumorstadium weitgehend unabhängiger prognostischer Faktor zu sein, der überwiegend für die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung lokaler Rezidive von Bedeutung ist (Swindle, Eastham et al. 2005; Veliev, Petrov et al. 2005).

Weiterhin gibt es nukleäre, molekularbiologische (z.B. Tumorsuppressorgen p53) sowie flowzytometrische (DNS-Ploidie) Prognosefaktoren, die jedoch derzeit noch keine wesentliche praktische Bedeutung erlangt haben.

Der entscheidende Parameter zur Einschätzung des onkologischen Therapieerfolges ist der postoperative bzw. posttherapeutische PSA-Wert. Dieser sollte nach der Operation kontinuierlich abfallen und idealerweise im Verlauf nicht mehr nachweisbar sein (PSA < 0,01). Nach Bestrahlung ist die Beurteilung allerdings durch die Tatsache erschwert, dass auch bei kurativ durchgeführter Behandlung weiterhin PSA-produzierendes Gewebe vorhanden sein kann (Sakai, Harada et al. 2006).

Der PSA-Wert stellt auch in seinem Verlauf den wesentlichen Parameter zur Einschätzung des aktuellen onkologischen Status dar. Hierbei können sowohl aus dem PSA-Verlauf als auch dem Zeitpunkt des Auftretens eines PSA-Anstieges Rückschlüsse auf die Aktivität der Tumorerkrankung sowie die Art der Progression (Lokalrezidiv, systemischer Progress) gezogen werden (Schaefer, Witt et al. 2000).

Bei Vorliegen eines metastasierten, insbesondere hormonrefraktären Prostatakarzinoms werden zusätzlich den Parametern Testosteronspiegel, alkalische Phosphatase sowie klinischer Symptomscore große prognostische Bedeutung beigemessen (Reynard, Peters et al. 1995).

2.6 Nachsorge

Der Umfang und die Intensität der Nachsorge sollten sich in erster Linie am Tumorstadium, der damit verbundenen Krankheitsprognose sowie der durchgeführten Behandlung orientieren. Hierbei spielt insbesondere das definierte therapeutische Ziel (kurativ, palliativ) eine wesentliche Rolle.

Bei kurativer Zielsetzung besteht das Ziel der Nachsorge in einer möglichst frühen Erkennung eines Tumorrezidives. Gleichzeitig muss ein hohes Maß an Sicherheit und Kontinuität der Untersuchungen erkennbar sein. Aus diesem Grund sollte die Nachsorge schematisiert durchgeführt und unmittelbar nach Abschluss der primären Therapie begonnen werden. Wesentlicher Parameter im Rahmen der onkologischen Verlaufsbeurteilung ist der PSA-Wert. In Abhängigkeit davon werden weitere spezielle Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Weiterhin sind natürlich anamnestische, sonografische und klinische Untersuchungen obligater Bestandteil der urologisch-

onkologischen und posttherapeutischen Betreuung. In den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie sollten diese im vierteljährlichen, danach im halbjährlichen Intervall durchgeführt werden. Sollten sich in den ersten 5 Nachsorgejahren keine Auffälligkeiten ergeben, ist eine jährliche Untersuchung ausreichend.

Bei Vorliegen eines metastasierten Karzinoms muss die Nachsorge streng symptomorientiert durchgeführt werden, wobei hier PSA-Verlauf und klinischer Status die höchste Priorität haben. In Abhängigkeit davon müssen Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, die insbesondere der frühzeitigen Erkennung bzw. Vermeidung von Komplikationen dienen. Im Vordergrund aller sich daraus ableitenden therapeutischen Maßnahmen muss dabei die Erhaltung der Lebensqualität und Vermeidung einer Hospitalisierung stehen (Ruebben, Bex et al. 2001).