

# «Man kann immer etwas machen»

Ein Gespräch mit dem Urologen Jürgen Breul, der Strahlentherapeutin Anca Ligia Grosu und dem Onkologen Clemens Unger über Fortschritte in der Therapie des Prostatakarzinoms

**Die Behandlung des Prostatakarzinoms ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Am Prostatazentrum Südbaden arbeiten Urologen, Internisten, Strahlentherapeuten, Ernährungswissenschaftler und Psychologen dreier unterschiedlicher Freiburger Spitäler zusammen, um gemeinsam mit den Patienten die optimale Behandlung zu finden. Welche Abklärungen sind erforderlich, welche Therapieoptionen sind angezeigt, welche Erfolgsaussichten und welche Risiken bestehen?**

**ARS MEDICI sprach darüber mit dem Urologen Jürgen Breul, mit der Strahlentherapeutin Anca Ligia Grosu und dem Internisten und Onkologen Clemens Unger.**

**ARS MEDICI:** Professor Breul, wie wird über das weitere therapeutische Vorgehen bestimmt, wenn ein Patient mit einem Prostatakarzinom zu Ihnen kommt?

**Breul:** Um die Entscheidung zu treffen, welche Therapie die richtige ist, haben wir folgende Information zur Verfügung: das Alter, den Allgemeinzustand und die Persönlichkeit des Patienten. Zweitens haben wir Kenntnisse über den Tumor: den PSA-Wert und das Ergebnis der Biopsie. Über die Anzahl der tumorbefallenen Stanzzyylinder können wir abschätzen, wie ausgedehnt der Tumor in der Prostata ist. Sind alle Stanzungen befallen, dann ist die gesamte Prostata betroffen. Weiterhin haben wir über den Gleason-Score den Aggressivitätsgrad des Tumors. Letzterer ist ein ganz wichtiger Parameter für unsere Entscheidung. Tumoren mit Grad 8 bis 10 sind am wenigsten differen-

ziert und am aggressivsten. Die «Guten» scheiden sich von den «Bösen» beim Grad 7. Nach heutiger Einschätzung sind Patienten für eine aktive Überwachung geeignet, wenn sie einen PSA-Wert von unter 10 ng/ml und einen Gleason-Score von kleiner als 7 aufweisen.

**ARS MEDICI:** Was heisst aktive Überwachung?

**Breul:** Aktive Überwachung heisst nicht nichts tun, sondern tatsächlich überwachen, nämlich den PSA-Wert alle drei Monate bestimmen und eine mögliche PSA-Zunahme beobachten. Wird eine bestimmte PSA-Anstiegs-Geschwindigkeit festgestellt, das heisst eine Verdopplungszeit von kürzer als zwei Jahren, sollte man eine Therapie in Erwägung ziehen. Gleichzeitig muss man den Aggressivitätsgrad im Auge behalten. Jeder Tumor hat eine Geschichte und kann im Laufe der Zeit aggressiver werden. Es wird daher empfohlen, nach einem Jahr eine erneute Biopsie durchzuführen und zu schauen, ob sich der Aggressivitätsgrad verändert hat. Ist er erhöht, sollte ebenfalls therapiert werden.

**ARS MEDICI:** Wie reagieren die Patienten auf ein solches Vorgehen?

**Breul:** Die dauernde Kontrolle und die Ungewissheit bedeutet für die Patienten eine erhebliche psychische Belastung. Es gibt daher viele, die sagen, sie möchten diese Ungewissheit nicht mehr, sie möchten jetzt lieber behandelt werden. Heute wissen wir aber auch, dass eine Vielzahl von Karzinomen diagnostiziert wird, die wir eigentlich nicht behandeln müssten. Diese Überdiagnose ist ein grosses Problem. Wir haben heute keine vernünftige Möglichkeit, sehr schnell und sicher die «Guten» von den «Schlechten» zu trennen. Daher versucht man, sich über die erwähnten Parameter und Kontrollen den notwendigen Informationen anzunähern. Das ist ein neuerer Ansatz gegenüber dem alten watchful waiting, wo eigentlich nur abgewartet wurde, bis Beschwerden auftraten.

**ARS MEDICI:** Wie entscheiden Sie, ob bestrahlt oder operiert wird?

**Unger:** Einiges spricht dafür, junge Patienten eher zu operieren und den älteren eher die Strahlentherapie zu empfehlen. Es ist aber grundsätzlich wichtig, dass man in einem interdisziplinären Gespräch dem Patienten eine gute Beratung anbietet, in dem man die Vor- und Nachteile beider Methoden ehrlich kommuniziert. Wir sitzen hier im Prostatazentrum zusammen mit



Prof. Dr. med. Jürgen Breul ist Chefarzt der Abteilung Urologie und urologische Onkologie des Lorettokrankenhauses Freiburg im Breisgau;  
 Prof. Dr. Anca Ligia Grosu ist Ärztliche Direktorin der Klinik für Strahlenheilkunde, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau;  
 Prof. Dr. Clemens Unger ist Ärztlicher Direktor der Klinik für Tumorbilogie Freiburg im Breisgau

Urologen, Internisten, Strahlentherapeuten und Psychologen und ringen um eine gute Entscheidung. Gleichzeitig versuchen wir, zu standardisierten Prozeduren zu kommen, die dann auch als Guidelines für die Beratung dienen.

**Breul:** Grundsätzlich kommen alle Patienten für beide Behandlungen in Frage. Wir haben in den Gesprächen festgestellt, dass viele Patienten einfach sagen: «Ich möchte den Tumor entfernt haben.» Das kann ein wichtiges Entscheidungskriterium sein. Sie möchten wissen, ob das Karzinom auf die Prostata beschränkt ist, und wünschen sich eine definitive Histologie.

## «Wir haben noch keine vernünftigen Methoden, die guten von den bösen Karzinomen sicher und schnell zu unterscheiden.»

Für solche Menschen ist eine Operation geeignet. Aber auch Folgendes ist zu beachten: Nach einer Strahlentherapie benötigt der PSA-Wert in der Regel einen längeren Zeitraum, um abzufallen. Er kann, auch aus Gründen, die wir noch nicht so ganz verstehen, zwischendurch einmal ansteigen, was jedoch keine Bedeutung hat. Das macht manche Patienten sehr nervös, andere nicht.

**ARS MEDICI:** Gibt es nur ein Entweder-oder?

**Grosu:** Es fällt uns schwer, einem Patienten zu sagen, für ihn sei diese oder jene Therapie am besten. Wird zuerst operiert und es tritt später ein Rezidiv auf, dann haben wir noch eine weitere kurative Möglichkeit, nämlich die Strahlentherapie. Wir können dann die Prostataloge gezielt und fokussiert bestrahlen und dadurch mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit noch einmal in eine kurative Situation kommen.

**ARS MEDICI:** Und wie sind die Erfolgsraten?

**Breul:** Beide Therapieformen sind ungefähr gleichwertig, zumindest im Zeitraum von etwa zehn Jahren. Längerfristige Beobachtungen haben wir für die neueren Formen der Strahlentherapie noch nicht. Aber natürlich ist das Tumorstadium entscheidend. Wenn der Tumor im Stadium T2 auf die Prostata beschränkt und die Kapsel intakt ist, wird die Überlebenszeit durch die Diagnose kaum beeinflusst. Die Patienten werden dann in der Regel nicht an ihrem Tumor versterben. Beim Stadium T3 sieht es etwas schlechter aus, trotzdem haben wir dort eine Zehnjahres-Überlebensrate von 70 bis 75 Prozent. Das ist aber stark abhängig vom Aggressivitätsgrad des Tumors.

**Unger:** Wenig differenzierte Tumoren, beispielsweise mit einem Gleason-Score von 8, sind sehr aggressiv und setzen sehr früh okkulte Metastasen ab. Die Patienten werden operiert oder bestrahlt, aber irgendwann tauchen die Metastasen auf. Im Grunde genommen sind diese Tochtergeschwülste schon zum

Zeitpunkt der kurativen Behandlung da. Dagegen sind Tumoren mit Gleason-Score 4 oder 5 sehr lange stationär und neigen erst sehr viel später zur Metastasierung.

**ARS MEDICI:** Warum sind jüngere Patienten eher für eine Operation und ältere eher für eine Bestrahlung geeignet?

**Grosu:** Haben wir es mit älteren Patienten zu tun und tritt erst nach Jahren oder Jahrzehnten ein Rezidiv auf, können sich die Prioritäten verschieben. Häufig ist die Lebensqualität solcher Patienten in der Zeit nach der Behandlung so wichtig, dass in Hinblick auf Nebenwirkungen eventuell andere Entscheidungen als bei jüngeren getroffen werden. Die Nebenwirkungen sind ein sehr wichtiger Punkt bei der Entscheidung Operation versus Strahlentherapie.

Zum Beispiel tritt die Harninkontinenz durch eine Operation häufiger auf als durch die Strahlentherapie.

**Breul:** Dafür ist nach der Strahlentherapie häufiger mit Darmproblemen zu rechnen. Bei der Operation wird ja dem Beckenboden etwas angetan. Daher muss der Patient anfangs damit rechnen, dass er das Wasser nicht mehr optimal halten kann. Es dauert eine Weile, bis sich die Muskulatur des Beckenbodens wieder erholt hat. In der Regel sagt man drei bis sechs Monate, es kann aber auch neun oder zwölf Monate gehen. Wichtig dabei sind Physiotherapie und Beckenbodentraining. Bei 5 bis 8 Prozent der Männer haben wir jedoch nach zwei Jahren eine persistierende Inkontinenz. Dann gibt es die Möglichkeit, einen künstlichen Schliessmuskel einzubauen. In neueren Verfahren werden Bändchen unter die Harnröhre gebracht. Die Message – und das bezieht sich auch auf die Impotenz – muss heissen: Man kann immer etwas machen.

**ARS MEDICI:** Den Patienten droht nach der Operation die Impotenz. Gilt das auch für die Strahlentherapie?

**Grosu:** Während durch Operationen bei einer bestimmten Zahl von Patienten eine komplette Impotenz auftritt, erscheint nach einer Strahlentherapie eine solche totale Impotenz sehr selten. Bis zu zwei Jahre nach der Therapie haben bestrahlte Patienten weniger und diskretere Nebenwirkungen als operierte Patienten. Wenn man allerdings über einen längeren Zeitraum evaluiert, zum Beispiel fünf Jahre oder zehn Jahre nach Bestrahlung, dann nähern sich die Kurven bezüglich der erektilen Dysfunktion wieder an.

**ARS MEDICI:** Wie erklärt man sich diese unterschiedliche Entwicklung?

**Grosu:** Die Strahlentherapie kann Beschädigungen der kleinen Gefässe verursachen, wodurch die Durchblutung bestimmter Areale nicht mehr funktioniert. Das sind Probleme, die erst nach Jahren und Jahrzehnten auftreten. Das kann dann – kombiniert mit dem Alter der Patienten – zu einer Schwächung der Potenz führen.

### «Die Präzision der Strahlentherapie hat extrem zugenommen.»

**Breul:** Wenn ich operiere und der Nerv ist durchtrennt, dann ist er eben durchtrennt. Dann ist die Potenz sofort weg. Diese Auswirkungen stehen also in unmittelbarem Zusammenhang mit der Operation und sind für jedermann offensichtlich. Die Studien sagen aber auch, dass 50 Prozent der Männer nach Strahlentherapie im Laufe der Zeit Potenzprobleme haben. Wenn nun erst drei Jahre nach dem Eingriff Erektionsprobleme auftreten, werden sie nicht unbedingt mit der Bestrahlung in Verbindung gebracht. Denn auch natürlicherweise kann manch einer in zwei Jahren impotent werden.

**ARS MEDICI:** Wie wird denn schonend bestrahlt?

**Grosu:** Die Technologie der Strahlentherapie hat sich in der vergangenen Dekade gewaltig entwickelt, und die Präzision bei der Applikation der Dosis hat extrem zugenommen. Wir haben jetzt die Möglichkeit, mit Computertomografie und mit Image Guided Radiotherapy vor jeder Applikation noch einmal exakt zu checken, wo genau der Tumor sitzt und wo genau zu bestrahlen ist. Wir bestrahlen in der Regel perkutan, das heisst durch die Haut mit einem Linearbeschleuniger aus verschiedenen Richtungen. Die Planung der Bestrahlung basiert auf einer dreidimensionalen Rekonstruktion der Risikoorgane wie Rektum oder Blase. Dafür werden eine Computer- und eine Kernspintomografie durchgeführt. Die Bilder werden anschliessend fusioniert, und die Bestrahlungsdosis wird dann für jeden Bereich speziell angepasst und berechnet. Über eine um 360 Grad rotierende Röntgenröhre werden zusätzliche Aufnahmen gemacht. So sehen wir nicht nur die Knochen, sondern auch die Weichteilstrukturen. Diese komplexen Planungssysteme benut-

zen wir routinemässig für die Primärbestrahlung der Prostata. Damit haben wir die Möglichkeit, die Risikoregionen vom Hochdosisbereich zu verschonen. Wir hoffen, dass die Langzeitergebnisse der heute bestrahlten Patienten in zehn Jahren noch besser ausfallen.

### «Die für die Potenz wichtigen Nerven sind äusserst empfindlich.»

**ARS MEDICI:** Welche strahlentherapeutischen Werkzeuge stehen beim Prostatakarzinom noch zur Verfügung?

**Grosu:** Bei niedriggradigen Tumoren können auch radioaktive Teilchen – die Seeds – in die Prostata implantiert werden. Die Therapie wird immer gemeinsam mit dem Urologen und einem Physiker durchgeführt und ist relativ schonend. Mit der Brachytherapie, der High-Dose-Radio-Therapie, werden für kurze Zeit, also für ein paar Sekunden bis ein paar Minuten, radioaktive Teilchen in die Prostata hineingebracht. Damit applizieren wir für eine kurze Zeit eine sehr hohe Dosis auf die Prostata. Auch mit der sogenannten Hypofraktionierung, also mit der Fraktionierung hoher Dosen in kleinen Teilen über eine kurze Zeit, kann man arbeiten. Wir bestrahlen dann nicht mehr sieben, sondern zwei oder drei Wochen. Momentan evaluieren wir im Rahmen von Studien diesen Ansatz.

**ARS MEDICI:** Auch die Operationstechniken haben sich sicher weiterentwickelt.

**Breul:** Ja, natürlich. Gerade die Frage der Potenz wird immer wichtiger für die Männer. Wenn der Tumor klein ist, können wir heute mit nervenschonendem Vorgehen in bis zu 80 Prozent der Fälle die Potenz erhalten. Trotzdem sind die für die Potenz wichtigen Nerven extrem empfindlich. Wir haben neurophysiologische Untersuchungen gemacht, nach denen schon die Berührung der Nerven mit der Pinzette zu Beeinträchtigungen führen kann. Aber der Nerv regeneriert sich in den nächsten drei bis neun Monaten.

**ARS MEDICI:** Und bei grösseren Tumoren?

**Breul:** Wenn der Tumor sehr gross ist, darf man manchmal aus onkochirurgischen Gründen diese Nerven nicht schonen. Über solche Nervenbündel können Tumorzellen zurückbleiben, und dann ergibt die Operation keinen Sinn. Nach einer solchen OP wirken auch PDE-5-Hemmer nicht mehr, man kann aber zum Beispiel durch Schwellkörperinjektionen oder andere Verfahren helfen. All diese Dinge muss man unbedingt vorher offen und klar besprechen.

**ARS MEDICI:** Welchen Stellenwert haben die PDE-5-Inhibitoren in Ihrem Therapiekonzept?

**Breul:** Die PDE-5-Inhibitoren spielen bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der Funktionseinschränkung nach OP oder Bestrahlung für uns eine sehr, sehr wichtige Rolle. Denn Voraussetzung für eine erfolgreiche Regeneration ist das

Training der Nerven und der Muskulatur. Wenn der Penis durch Erektionen trainiert wird – und da helfen die PDE-5-Inhibitoren enorm –, sprossen die Nerven schneller wieder ein. Allerdings kann es sein, dass der Nerv in alle Himmelsrichtungen wächst, nur nicht an den Punkt, an den er hinsollte. Das heisst, es besteht die Gefahr, dass er nicht den Anschluss findet. Deshalb transplantieren wir bisweilen einen Hautnerv dazwischen. Jedoch nicht, um die fehlende Strecke zu überbrücken, sondern damit die neuen Nerven die Nervenscheide benutzen, um in die richtige Richtung zu sprossen. Das wird zwar sehr kontrovers gesehen, aber wenn ein Patient kommt und sagt, er will für den Erhalt seiner Potenz die grösstmögliche Chance, dann machen wir das. Wir erreichen damit immerhin bei 15 bis 30 Prozent eine Verbesserung.

**ARS MEDICI:** Wie stehen die Patienten zum Training des Erfolgsorgans?

**Breul:** Vielen Patienten ist dieses Thema peinlich, deshalb sollte das vom Arzt schon vor der OP angesprochen werden. Je früher mit einer solchen Potenzbehandlung und dem Training begonnen wird, desto eher können die Probleme auch behoben werden. Natürlich steht direkt nach dem Eingriff bei den Patienten das Karzinom im Vordergrund, und alles andere ist nicht so wichtig. Wenn man aber zwei Jahre später mit dem gleichen Paar wieder dasitzt und der Krebs quasi vergessen ist, dann kann das Thema Sexualität wieder sehr präsent sein.

### «Manchmal transplantieren wir einen Hautnerv, um die Chancen zu erhöhen, dass die Potenz erhalten bleibt.»

**ARS MEDICI:** Welche Rolle spielt der Internist bei der Behandlung des Prostatakarzinoms?

**Unger:** Patienten, die sich bei der Erstdiagnose in einem metastasierten oder weit fortgeschrittenen Stadium befinden und für die Chirurgie oder Strahlentherapie nicht infrage kommen, werden heute vom Internisten oder Urologen primär hormonell therapiert. Sie bekommen GnRH-Analoga, die man monatlich oder dreimonatlich spritzen kann und die die Testosteronproduktion auf null reduzieren. Dazu gibt man in den ersten Wochen initial ein Androgen dazu, um die ersten Nebenwirkungen abzufangen. Diese Therapie wird in der Regel über einen Zeitraum von zwei bis vier Jahren durchgeführt. Aber irgendwann wird der Tumor auf die hormonelle Manipulation nicht mehr reagieren. Alle Patienten, die sich im metastasierten Stadium befinden, werden dann hormonrefraktär. Das Standardvorgehen der Behandlung in diesem Stadium ist eine Chemotherapie mit Taxotere®, aber das ist eigentlich auch keine befriedigende Lösung. Denn diese mit Nebenwirkungen verbundene Chemotherapie bewirkt eine Lebensverlängerung von maximal drei Monaten. In einem grossen Forschungsprogramm zur Therapieentwicklung beim hormonrefraktären Prostatakar-

zinom befassen wir uns hier in der Klinik für Tumorbiologie mit PSA-spaltbaren Prodrugs, liposomalem Gemcitabin, mit einem Impfprogramm unter Verwendung dendritischer Zellen, die, mit PSA-Peptiden versehen, körpereigene T-Zellen gegen Prostatakrebs aktivieren, sowie mit Studien zu veganer Diät, Nahrungssupplementen, Omega-3-Fettsäuren und Granatapfelsaft zur Wachstumskontrolle von Prostatakrebs.

### «Wir müssen in Zukunft den Tumor in der Prostata noch genauer lokalisieren.»

**ARS MEDICI:** Wohin wird sich zukünftig die Therapie des Prostatakarzinoms entwickeln?

**Grosu:** Wir haben heute immer noch eine relativ ungenaue Diagnostik. Wir wissen nicht, wo genau der Tumor in der Prostata lokalisiert ist, und wir können ihn noch nicht gut genug visualisieren. Wir haben mit den zur Verfügung stehenden Methoden momentan eine Sensitivität und Spezifität von etwa 50 oder 60 Prozent. Unser Ziel ist es, mit neuen Methoden wie der Kernspintomografie, MR-Spektroskopie, Diffusions-MR und anderem den Tumor in der Prostata genauer zu definieren. Bei manchen Patienten ist der Tumor nicht diffus in der Prostata lokalisiert, sondern befindet sich vielleicht nur in einem Prostatalappen. Wenn wir es schaffen, diesen Tumor genauer zu lokalisieren, dann hat der Urologe einen grossen Vorteil. Auch wir Strahlentherapeuten haben einen enormen Vorteil, denn dann müssen wir nicht die ganze Prostata mit einer Hochdosis überziehen. So können wir das Rektum, die Harnröhre, einen Teil der Blase und Organe, die die Potenz beeinflussen, schonen. Im Bereich Imaging gibt es viele Lücken, aber auch viel Potenzial.

**Breul:** Kurzfristig geht es erst einmal darum, die Nebenwirkungen der Behandlungen zu minimieren. Eine Verbesserung der onkologischen Outcomes wird kurzfristig schwierig werden. Dies dürfte nur über eine frühere Diagnose möglich sein. Bei der Behandlung geht es darum, die Impotenz- und die Inkontinenzrate oder die Problematik im Darmbereich nach Bestrahlung zu reduzieren. Bei der Operation ist es jetzt so, dass die Zugangswege optimiert werden. In der Chirurgie werden sich nach meiner Meinung unter den gegenwärtigen Methoden in Zukunft die Operation mit dem Roboter und die klassische offene Operation durchsetzen. Der Roboter hat den Vorteil, dass er eine enorme, bis 12-fache Vergrösserung herstellen kann. Bei diesem Verfahren sitzt der Operateur an einer Konsole mit einem dreidimensionalen Bild und bewegt die Werkzeuge über einen Adapter. Das ist eine sehr intuitive und sehr gute Möglichkeit zu operieren. Allerdings ist das Gerät in seiner Anschaffung, aber auch im Unterhalt, extrem teuer und steht bis heute nur an wenigen Orten zur Verfügung. Prinzipiell wird man in weiterer Zukunft nicht mehr das ganze Organ herausnehmen oder bestrahlen, sondern nur noch den Tumor selbst entfernen oder gezielt abtöten. ■

*Das Interview führte Klaus Duffner*