

Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Patienteninformation aus Sicht der Klinik und im Praxisalltag

G. Ludvik, K. Pummer

Management von Patienten mit Knochenmetastasen in der Praxis – was ist möglich und was ist sinnvoll?

M. Bachner, M. Remzi

Salvage-Therapie nach fehlgeschlagener kurativer Behandlung

W. Hörtl, F. Sedlmayer

Proceedings des Takeda UROcyclicum 2011



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz



Editorial

St. Wolfgang war heuer Schauplatz des beliebten *Urocylicums*, das wie gewohnt aktuelle Themen der Urologie aus dem Blickwinkel der Praxis beleuchtete.

Die Kollegen **Ludvik** und **Pummer** stellten sich der Frage: Wie weit soll und muss die Aufklärung eines Patienten gehen, der zur „Prostatavorsorge“ kommt? Sie zeigten sehr anschaulich, wie detailliert wir unsere Patienten bereits vorab über die Relevanz und auch die Konsequenzen positiver und negativer Testergebnisse informieren müssen. Die Bedeutung von Leitlinien aus juristischer Sicht war ebenfalls ein Thema – und auch deren Limitationen, wenn es vor Gericht hart auf hart kommt. Eine Kernbotschaft: PSA > 4,0 und keine Biopsie (nach Kontrolle des PSA-Wertes unter standardisierten Bedingungen) bedeuten ein Haftungsrisiko. Ludvik und Pummer präsentierten auch ihren Umgang mit dem Restrisiko einer ersten negativen Biopsie und fassten zusammen, was Patienten über „Active Surveillance“ wissen sollten.

Einen Abriss über das sinnvolle Management von Patienten mit Knochenmetastasen boten die Kollegen **Remzi** und **Bachner**. Sie machten klar, dass es primär darum geht, die gefürchteten „skeletal-related events“, die von Schmerzen über pathologische Frakturen bis hin zur Querschnittslähmung reichen, hinauszuzögern, um die Lebensqualität zu verbessern. Unter diesem Aspekt ist die Schmerztherapie ein zentrales Element des Managements von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Remzi und Bachner gaben einen sehr umfassenden Überblick über die Datenlage zum therapeutischen Armamentarium.

Dass wir Patienten nach fehlgeschlagener kurativer Therapie des Prostatakarzinoms Salvagetherapien anbieten können, die nicht nur die Lebensqualität verbessern, sondern günstigstenfalls sogar das Leben verlängern, versuchten Kollege **Sedlmayer** und ich in unseren Präsentationen zur radikalen Salvage-Prostatektomie (SRPE) und der Salvage-Strahlentherapie (SRT) darzustellen. Beleuchtet wurden die Voraussetzungen beider Methoden und die zu erwartenden Behandlungserfolge. Und diese sind überzeugend: Mit SRPE kann neuesten Daten zufolge bei 7 von 10 Patienten ein metastasenfreies 10-Jahres-Überleben erreicht werden. Bezüglich SRT wurde der Schluss gezogen: Die beste Salvage-Therapie ist die Adjuvantbehandlung.

Die rege Diskussion aller Referate unterstrich wieder einmal, wie wichtig der Wissensaustausch mit Kollegen ist. Und dazu ist das *Urocylicum* immer mehr als ein guter Anlass!

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl, Wien

Herausgeber:

F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:

H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:

E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Mainz

Schriftleitung Schweiz:

H. John, Winterthur

Editorial Board:

W. A. Hübner, Korneuburg
H. Madersbacher, Innsbruck
E. Petri, Greifswald

A. Ponholzer, Wien
G. Ralph, Leoben
P. Riss, Mödling

W. Stackl, Wien
H.-P. Schmid,
St. Gallen

V. Viereck, Frauenfeld

Patienteninformation aus Sicht der Klinik und im Praxisalltag

G. Ludvik, K. Pummer

■ Einleitung

Im Rahmen der ärztlichen Tätigkeit stellt sich immer wieder die Frage, worüber Patienten aufgeklärt werden müssen und wie weit diese Aufklärung gehen soll bzw. muss – nicht nur, um den Patienten die für sie passende Entscheidung zu ermöglichen, sondern auch, um als Arzt juristisch abgesichert zu sein.

Anhand eines aktuellen Beispiels beleuchteten Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer, Universitätsklinik für Urologie, Graz, und Prim. Dr. Georg Ludvik, Wien, die medizinischen und juristischen Fallstricke bei der Aufklärung rund um das Prostatakarzinom von der Früherkennung bis zur ersten Therapieentscheidung.

■ Aufklären im Rahmen der Früherkennung

Vorgestellt wurde der Fall eines 57-jährigen Patienten, der von einer „Prostatavorsorge“ gehört hatte, ohne genauer darüber informiert zu sein. Diskutiert wurde das juristisch und medizinisch korrekte Vorgehen auf Basis der Evidenz und der Leitlinien.

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (2009; modifiziert 2011) [1] empfiehlt bei Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom eine PSA-Bestimmung und die digitale rektale Untersuchung (Empfehlungsgrad A). Im diskutierten Fall ergibt die rektale Palpation eine deutlich vergrößerte Prostata ohne Restharn.

Vor der Entscheidung des Patienten zur Durchführung einer Früherkennungsuntersuchung empfiehlt die DGU-Leitlinie eine Information des Patienten über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, über die gegebenenfalls notwendig werdenden Maß-

nahmen wie eine Prostatabiopsie sowie über die Behandlungsoptionen und deren Risiken (Empfehlungsgrad A).

Für die Praxis empfiehlt es sich, im Aufklärungsgespräch in individuell angepasster Sprache primär folgende Informationen zu vermitteln:

- Anhand der PSA-Bestimmung kann möglicherweise ein Prostatakarzinom erkannt werden. Durch die PSA-Bestimmung kann ein Prostatakarzinom aber weder mit absoluter Sicherheit bestätigt noch ausgeschlossen werden (falsch-positive und falsch-negative Befunde).
- Eine PSA-Bestimmung zeigt in erster Linie an, ob eine weitere diagnostische Abklärung inklusive Biopsie notwendig ist.
- Bei einem kontrollierten PSA-Wert > 4,0 ist eine Biopsie unbedingt notwendig, um ein Prostatakarzinom mit höherer Sicherheit auszuschließen oder zu bestätigen.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms bei erhöhtem PSA liegt bei 25 %. Der Anteil der negativen Biopsien bei einem PSA-Wert > 4,0 ist hoch.

■ Die Bedeutung von Leitlinien aus juristischer Sicht

Die Information über die Notwendigkeit einer Biopsie bei erhöhten PSA-Werten ist zwingend erforderlich, da gemäß aktuellen ÖGU-Leitlinien eine Prostatabiopsie empfohlen werden „soll“ bei:

- kontrollierten PSA-Werten > 4,0,
- einem karzinomverdächtigen Tastbefund oder
- einem PSA-Anstieg (Empfehlungsgrad A).

Aus juristischer Sicht ist ein „Soll“ in einer Leitlinie einem „Muss“ gleichzusetzen. Leitlinien bilden im Rahmen von Kunstfehlerprozessen eine für die Rechtsprechung entscheidende Informationsquelle zum medizinischen Wissensstand zum Zeitpunkt der Behandlung (Haftungsmaßstab).

Zu beachten ist, dass ein leitliniengetreues Vorgehen aus rechtlicher Sicht dann keine Sicherheit bietet, wenn bekannt ist bzw. bekannt sein muss, dass die entsprechende Leitlinie nicht mehr aktuell ist. Herausgeber von Leitlinien tragen demnach die große Verantwortung, die Leitlinien laufend auf dem aktuellsten Stand zu halten.

■ PSA > 4,0 und keine Biopsie – ein Haftungsrisiko

Ganz allgemein gilt, dass ein Arzt, der in seinem diagnostischen und therapeutischen Handeln von einer Leitlinie abweicht, die Gründe hierfür dokumentieren muss. Erleidet der Patient durch ein nicht-leitlinienkonformes Vorgehen einen vermeintlichen oder tatsächlichen Schaden, trägt der Arzt das volle Haftungsrisiko. Dies gilt auch für Ärzte, die Patienten mit kontrollierten PSA-Werten > 4,0 keine Prostatabiopsie empfehlen.

Die meisten heute in Deutschland geführten Kunstfehlerprozesse haben einen nicht korrekten Umgang mit Ergebnissen von PSA-Untersuchungen zum Gegenstand. Es kommt zunehmend zur Verurteilung von Ärzten, deren Patienten nach unterlassener Biopsie trotz Indikation Knochenmetastasen entwickelt haben. Die Leitlinie verpflichtet Ärzte, Patienten mit PSA über dem Grenzwert eine Biopsie zu empfehlen und dies zu dokumentieren. Die Dokumentation ist die Grundlage für die juristische Beurteilung.

■ Positive Biopsie: was nun?

Mit der ersten Biopsie werden $\frac{2}{3}$ der Karzinome entdeckt. Im gegenständlichen Fall ist der Befund der Biopsie jedoch negativ und es bleibt demnach ein Restrisiko für ein Prostatakarzinom von < 10 %. Eine Möglichkeit, Folgebiopsien einzusparen, bietet die Bestimmung von PCA3. Ein erhöhter PCA3-Score (> 35) hat einen positiv prädiktiven Wert für ein

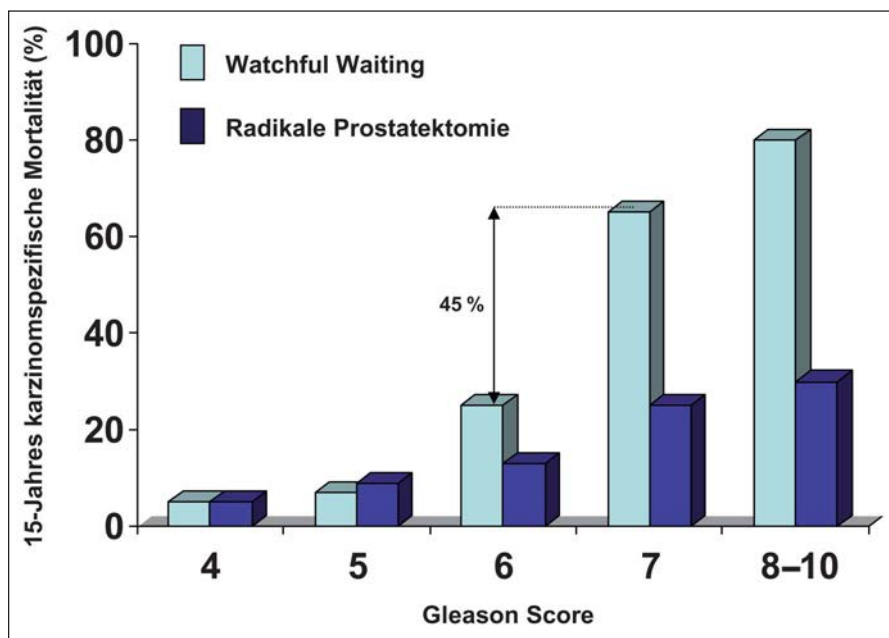


Abbildung 1: Vergleich der Serien zur radikalen Prostatektomie der Mayo Clinic [2] mit den Daten zum „Watchful Waiting“ von Albertsen et al. [3].

Prostatakarzinom von fast 68 %. Bildgebende Verfahren (CT, PET und die Elastographie) sind gemäß DGU-Empfehlung für die Primärdiagnostik nicht geeignet und sollten nicht eingesetzt werden.

Im vorliegenden Fall wird aufgrund eines PCA3-Scores von 85 nach 6 Monaten eine Rebiopsie durchgeführt mit dem Ergebnis: Gleason-Score 3 + 3 in 2 von 12 Zylindern mit 20 % Tumoranteil pro Zylinder. Leitliniengemäß sollte nun über die Strahlentherapie, die radikale Prostatektomie, die Brachytherapie sowie auch die „Active Surveillance“ als Therapieoptionen informiert werden (Empfehlungsgrad A).

Kriterien für „Active Surveillance“ sind:

- PSA < 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- Klinisches Stadium T1c oder T2a
- Tumor in ≤ 2 Biopsiezylindern
- Tumorbeteiligung ≤ 50 % pro Zylinder

■ Was Patienten über „Active Surveillance“ wissen sollten

Diese Kriterien haben allerdings folgende Schwachpunkte:

- Der Unterschied in der 15-Jahres-Mortalität bei Prostatakarzinom zwischen Gleason-Score 6 und 7 beträgt 45 Prozentpunkte (Vergleich der Se-

rien zur radikalen Prostatektomie der Mayo Clinic [2] mit den Daten zum „Watchful Waiting“ von Albertsen et al. [3]; Abb. 1).

- Das Biopsieergebnis kann die Aggressivität des Tumors unterschätzen. Gemäß einer Untersuchung von Kuroiwa et al. sind rund 40 % der Prostatakarzinome mit Gleason-Score 5–6 „undergraded“ (Tab. 1) [4]. Und selbst bei nur einem „Mikrofokus“ in der Biopsie kann ein aggressiver Tumor nicht völlig ausgeschlossen werden [5, 6].

Der Patient sollte auch wissen, dass „Active Surveillance“ wiederkehrende Biopsien bedeutet, dass sich die Therapie meist nur um wenige Jahre verschiebt und dass sich das Risiko erhöht, dass der Tumor letztendlich in einem fortgeschrittenen Stadium behandelt werden muss.

Entscheidet sich der Patient nach sorgfältiger Aufklärung gegen einen Eingriff, dann ist die Rebiopsie die einzige Untersuchung, die Aufschluss über das Risiko im weiteren Verlauf gibt.

Bei einer positiven ersten Rebiopsie liegt die Wahrscheinlichkeit dafür, dass innerhalb der nächsten 2–2,5 Jahre eine Intervention notwendig wird, bei 40–80 % [7–10]. Bei negativer Rebiopsie ist von einem sehr kleinen Tumorzellen und einem Risiko von < 10 % auszugehen. Bei einem PSA-Anstieg

Tabelle 1: Rund 40 % der Prostatakarzinome mit Gleason-Score 5–6 sind „undergraded“. Nach [4].

Gleason-Score (B _x) lokal vs. zentral		
B _x Gleason (lokal)	Zentrale Review der Biopsie	
	Under-grading (%)	Over-grading (%)
5–6 (n = 687)	43,5	0,0
3+4 (n = 379)	23,7	16,9
4+3 (n = 192)	18,2	38,0
8–10 (n = 264)	0,0	45,5
Total	32,6	15,8
Gleason-Score Biopsie vs. Präparat		
B _x Gleason (zentral)	Zentrale Review des PR-Präparats	
	Under-grading (%)	Over-grading (%)
5–6 (n = 687)	38,5	0,0
3+4 (n = 379)	21,3	13,8
4+3 (n = 192)	7,4	30,4
8–10 (n = 264)	0,0	44,9
Total	21,9	16,1

> 10 ist eine Therapie eventuell auch ohne Rebiopsie indiziert.

Das Rebiopsie-Intervall im Rahmen der „Active Surveillance“ liegt bei 2–4 Jahren. In einem Beobachtungsintervall von 8 Jahren verzeichnete Klotz bei 35 % der Patienten unter „Active Surveillance“ eine Krankheitsprogression [11]. Bei ihnen finden sich in höherem Maße Tumoren im Stadium pT3 [11, 12]. Müssen diese Patienten mit einer Zeitverzögerung von einigen Jahren operiert werden, ist das Behandlungsergebnis oft schlechter als bei sofortiger Therapie und es sind häufig Zusatzbehandlungen notwendig. Auch über diesen möglichen Outcome einer „Active Surveillance“ müssen Patienten informiert werden, um sich entsprechend entscheiden zu können.

Literatur:

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU); www.dguo.org/dav/html/leitlinien/LLPCA.pdf [letzter Zugriff: Februar 2012].
2. Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J, et al. Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically non-metastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. J Urol 2002; 168: 525–9.
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 975–80.
4. Kuroiwa K, Shiraiishi T, Naito S; Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Gleason score

correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology* 2011; 77: 407–11.

5. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: Role of prostate specific antigen density. *J Urol* 2003; 170: 370–2.

6. Boccon-Gibod LM, Dumonceau O, Toubanc M, et al. Micro-focal prostate cancer: A comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. *Eur Urol* 2005; 48: 895–9.

7. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171: 1520–4.

8. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008; 113: 286–92.

9. Carter HB, Walsh PC, Landis P, et al. Expectant management of non-palpable prostate cancer with curative intent: Preliminary results. *J Urol* 2002; 167: 1231–4.

10. Eastham JA. Active surveillance for prostate cancer with selective delayed definitive therapy. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4: 45–9.

11. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46–50.

12. Duffield AS, Lee TK, Miyamoto H, et al. Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol* 2009; 182: 2274–8.

Dr. Georg Ludvik

Jahrgang 1964. Promotion 1990. 1991–2000 Ausbildung und Tätigkeit als Facharzt an der urologischen Universitätsklinik Wien. 2003–2011 Ärztlicher Leiter der urologischen Abteilung im Heeresspital Wien. Seit 1999 niedergelassener Facharzt in Wien. Seit 10 Jahren Engagement für eine europaweit qualitativ vergleichbare urologische Facharztausbildung (im Rahmen des European Board of Urology). Derzeit Chairman des Training Programme Committees. Mitglied mehrerer nationaler und internationaler Fachgesellschaften.

Korrespondenzadresse:

Dr. Georg Ludvik
A-1080 Wien, Piaristengasse 4–2, Tür 2, E-Mail: urodoc@chello.at



Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer

Geboren 1956; Promotion 1981; Ausbildung zum Facharzt für Urologie von 1986–1989; Oberarzt an der Universitätsklinik für Urologie in Graz; Fellow of the European Board of Urology 1992; Forschungsaufenthalte am MD Anderson Cancer Center in Houston (1991) und am University of Colorado Health Sciences Center in Denver (1993/1994); Venia docendi 1994 (Habilitationsthema: „Simultane Hormon-Chemotherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“); Verleihung des Titels „tit. a.o. Univ.-Prof.“ 1999; seit 1. September 2007 Vorstand der Univ.-Klinik für Urologie Graz.

Vorsitzender des Arbeitskreises für Urologische Onkologie (AUO) der Österreichischen Gesellschaft für Urologie von 1996–1999; von 1996–2007 Mitglied des AKO (Arbeitskreis Onkologie) der Deutschen Gesellschaft für Urologie; Faculty Member der European School of Urology (ESU).

Seit 1994 Lehrbeauftragter der Medizinischen Fakultät der Karl-Franzens-Universität Graz (jetzt MUG); 2001–2007 Modulkoodinator für das neue Curriculum des Diplomstudiums Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (MUG); Reviewer für *Journal of Urology*, *European Journal of Urology*, *World Journal of Urology*, *European Journal of Cancer*, *British Journal of Cancer*, *Urologia Internationalis*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *Wiener Klinische Wochenschrift*, *Journal für Urologie und Urogynäkologie*; Gutachter f. d. Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank, Abstract-Gutachter der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Gutachter f. d. Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz. Mitglied bei 10 nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gesellschaften; Vorstandsmitglied der Österreichischen Krebshilfe Steiermark; medizinischer Berater der Prostatakrebs-Selbsthilfegruppe „PRO.MANN“.

Herausgeber und Autor von 4 Büchern; mehr als 250 Buchbeiträge, Publikationen, Abstracts, Artikel; mehr als 450 Vorträge im In- und Ausland.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer
Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 7, E-Mail: karl.pummer@meduni-graz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der vierten Umschlagseite:

TRENANTONE®-Zweikammerspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Zweikammerspritze mit 130 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält: 11,25 mg Leuporelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuporelin. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Polymilchsäure, Mannitol. Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Mannitol, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Trenantone wird angewendet bei Erwachsenen. **Bei Männern:** Zur symptomatischen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Bei Frauen:** Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen anderen Bestandteil des Präparates; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; intraarterielle Injektion. **Bei Männern:** Nach chirurgischer Kastration bewirkt Trenantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels. **Bei Frauen:** Schwangerschaft und Stillzeit. **Pharmakologisch-therapeutische Gruppe:** GnRH-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 1 Zweikammerspritze. **Stand der Information:** April 2011.

SIXANTONE®-Zweikammerspritze

Zusammensetzung: 1 Zweikammerspritze enthält 30,0 mg Leuporelinacetat als 6-Monatsdepot. Sonstiger Bestandteil: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze. **Sonstige Bestandteile:** Retardmikrokapseln: Polymilchsäure, D-Mannitol. Suspensionsmittel: D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure. **Anwendungsgebiete:** Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Leuporelin oder andere GnRH-Analoga, Polymilchsäure oder einen der sonstigen Bestandteile; nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms; chirurgische Kastration; Frauen, Kinder und Jugendliche. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code L02AE02. **Abgabe:** NR, rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 1 Zweikammerspritze. **Stand der Information:** April 2011.

Zulassungsinhaber: Takeda Pharma GmbH, 1070 Wien, Seidengasse 33–35, Tel.: 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Management von Patienten mit Knochenmetastasen in der Praxis – was ist möglich und was ist sinnvoll?

M. Remzi, M. Bachner

„Die Skelettmetastasierung stellt für die meisten Tumorpatienten eine Katastrophe dar. Sie führt nicht nur zu zunehmenden Schmerzen, Frakturen, Spinalkompression und Hyperkalzämie, sondern bedeutet auch das Vorliegen eines unheilbaren Krankheitsstadiums.“

Gregory R. Mundy

Nach: Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. Cancer 1997; 80: 1546–56.

■ Einleitung

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehen bei 1–5 % der Patienten mit Prostatakarzinom Knochenmetastasen, 15–30 % der kurativ behandelten Patienten und 65–76 % der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickeln diese im Krankheitsverlauf [1]. Knochenmetastasen verringern nicht nur die Lebensqualität, sondern sind auch mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert [2].

Das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegt bei 40 Monaten [3]. Ein entsprechendes Management zur Prävention von Knochenkomplikationen macht daher, wie Dr. Mark Bachner, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, und Doz. Dr. Mesut Remzi, KH Korneuburg, im Rahmen ihrer Vorträge darlegten, einen entscheidenden Unterschied. Denn „skeletal-related events“ (SRE) als Folge von Knochenmetastasen hinauszuzögern bedeutet, die Lebensqualität der Patienten maßgeblich zu verbessern.

Bei den Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms handelt es sich primär um osteoblastische Metastasen, die so-

wohl mit einer erhöhten Aktivität von Osteoblasten als auch von Osteoklasten assoziiert sind. Denn der Tumor selbst bildet Mediatoren und Wachstumsfaktoren, die zu einer Aktivierung der Osteoblasten führen. Diese induzieren über vermehrte Expression von RANK-Ligand eine Überexpression der Osteoklasten, welche wiederum vermehrt Osteoblasten aktivieren.

■ Folgen von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind in hohem Maße mit Schmerzen verbunden (80 %) und können pathologische Frakturen (9 %), Querschnittslähmung (6 %), Wirbelsäulenimpaktionsfrakturen (18 %) und Immobilität (60 %) nach sich ziehen [4]. Als Studienparameter haben sich mittlerweile die erwähnten SRE etabliert. Dazu zählen Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, neurologische Symptomatik und operative Eingriffe am Knochen. Eine Progression von Knochenmetastasen ist definitionsgemäß kein SRE, da eine Therapie nicht darauf abzielt, die Progression zu verhindern, sondern Komplikationen hinauszuzögern.

SRE sind durchaus häufige Ereignisse. Im Placebo-Arm einer kontrollierten Studie benötigten 29 % der Patienten mit hormonrefraktärem, kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom über einen Zeitraum von 15 Monaten eine Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen und 3 % einen operativen Eingriff am Knochen; 22 % entwickelten eine pathologische Fraktur und 7 % eine neurologische Symptomatik (Abb. 1) [5].

■ Bildgebende Diagnostik und Labormarker

Klinisch relevant ist, dass 20 % der Patienten mit Knochenmetastasen asymptomatisch sind und sich umgekehrt nur in der Hälfte der Regionen, wo Knochenschmerzen auftreten, tatsächlich Metastasen finden [6].

Bildgebung

Die bildgebenden Verfahren sind nicht nur wesentliche Hilfsmittel für die Diagnose und das Staging von Knochenmetastasen, sondern auch für die Behandlungsplanung und die Verlaufskontrolle.

Mit dem konventionellen Skeletttröntgen kann jede Änderung der Knochendichte nachgewiesen werden, also sowohl osteolytische und als auch osteoblastische Metastasen. Es ist sehr spezifisch (korrekt-negative Resultate bei Patienten ohne Knochenmetastasen), sogar spezifischer als die Knochenszintigraphie. Ein Nachteil ist die verhältnismäßig geringe Sensitivität (Problem falsch-negativer Befunde bei Patienten mit Knochenmetastasen) vor allem bei frühen bzw. kleinen und medullären Metastasen. Das konventionelle Röntgen dient zur Beurteilung einer Kortikalis-Unterbrechung (drohende oder beste-



Radiatio bei Knochenschmerz



Pathologische Fraktur



Rückenmarkskompression



Operative Eingriffe am Knochen

Abbildung 1: Knochenmetastasen können zu schwerwiegenden skelettbezogenen Komplikationen („skeletal-related events“ [SRE]) führen. Erstellt nach Daten aus [5].

Inzidenz bei metastasiertem Prostatakarzinom*:

29 %

22 %

7 %

3 %

* Anteil von Patienten mit metastasiertem „Castration-Resistant Prostate Cancer“ (CRPC) im Placeboarm einer 15-monatigen Studie, die ein SRE erlitten haben.

hende pathologische Fraktur) und zur weiteren Beurteilung inhomogener Tracer-Aufnahmen in der Szintigraphie.

Die Computertomographie ist sensitiver als das konventionelle Röntgen und ermöglicht eine gleichzeitige Bewertung von Weichteil- (Lymphknoten-) Metastasen. Die MRT eignet sich besonders gut zum Nachweis medullärer Metastasen noch vor einer ossären Beteiligung sowie auch für die Diagnose spinaler Metastasen (Beurteilung einer möglichen Kompressionsgefahr).

Gemäß EAU-Guidelines [7] ist die Knochenszintigraphie die Untersuchung der Wahl. Diese Methode ist hochsensitiv für osteoblastische Metastasen (hingegen nicht sehr sensitiv bei osteolytischen Metastasen). PET und PET-CT haben noch keinen Eingang in die Guidelines gefunden. Auch CT und MR sind hier kaum von Bedeutung.

Die Wahrscheinlichkeit eines positiven Knochenscans steigt deutlich bei einem PSA ≥ 20 ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8 und bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (T3+4). Umgekehrt liegt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Knochenscans bei asymptomatischen Patienten mit PSA < 20 ng/ml bei $< 1\%$. Bei diesen Patienten ist ein Knochenscan möglicherweise nicht indiziert.

Klinische Untersuchung, Thoraxröntgen, Ultraschall, CT und MR sind zur Abklärung eines Verdachts auf Weichteilmetastasen zielführend.

Knochenumsatzmarker

Osteoblastische Metastasen korrelieren häufig mit Markern eines erhöhten Knochenumsatzes (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Hydroxyprolin und Desoxypyridinolin im Harn). Diese Marker werden in der Routine nicht bestimmt. Erhöhte Spiegel von N-Telopeptid (uNTx) sind beim Prostatakarzinom mit vermindertem Überleben assoziiert [8].

■ Therapieinduzierter Knochenverlust

Androgenentzug erhöht das Risiko für Frakturen um 50 % [9]. Patienten unter Therapie mit GnRH-Agonisten haben ein höheres Frakturrisiko als Patienten ohne eine solche Therapie [10]. Kortikosteroide verstärken die Problematik.

■ Therapiestrategien

Schmerztherapie

Die wichtigste Säule des therapeutischen Managements von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist eine adäquate Schmerztherapie. Die Datenlage belegt klar den Nutzen eines sofortigen Behandlungsbeginns mit einem starken Opioid. In der Praxis hat sich Hydromorphon aufgrund der geringen Wechselwirkungen mit anderen Medikationen bewährt. Die Therapie des Tumorschmerzes erfolgt als Dauermedikation in ausreichend hoher Dosierung, um Durchbruchschmerzen möglichst zu verhindern. Diese werden nach Möglichkeit mit einem kurzwirksamen Hydromorphon abgefangen.

Kalzium und Vitamin D

Der empfohlene Vitamin-D-Minimalspiegel liegt bei Prostatakarzinompatienten bei 30 ng/ml. Empfohlen werden die Substitution von 800–1000 I.E. Vitamin D pro Tag und eine tägliche Kalziumsubstitution von 1200 mg (inkl. Nahrungskalzium).

Strahlentherapie

Ziele der Strahlentherapie sind Schmerzlinderung, die Vermeidung pathologischer Frakturen und der Funktionserhalt (z. B. Verhinderung einer Rückenmarkskompression). Die Strahlentherapie kommt heute bei Patienten mit singulärer bzw. begrenzter Anzahl schmerzhafter Knochenmetastasen zur Anwendung. Bei bis zu 90 % der Patienten kann eine Schmerzlinderung erreicht werden, bei 45 % der Patienten mit Prostatakarzinom sogar eine komplette Schmerzfreiheit [11].

Systemische Therapien

Mit den systemischen Therapien Docetaxel (Taxotere®), Cabazitaxel (Jevtana®) Abirateron (Zytiga®), Sipuleucel-T (Provenge®; nur in den USA zugelassen) ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Verlängerung des medianen Überlebens im Ausmaß zwischen 2,5 und 4 Monaten zu erzielen. Mitoxantron ist die einzige Substanz mit FDA-Zulassung ohne Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens.

Alle einschlägigen Guidelines empfehlen Docetaxel als First-Line-Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Mit Docetaxel kann bei einem

Teil der Patienten zudem eine deutliche Schmerzlinderung erreicht werden. Der schmerzlindernde Effekt des neuen Taxans Cabazitaxel ist im Vergleich dazu weniger stark ausgeprägt.

Abirateron, ein CYP17-Inhibitor, verhindert die Androgenproduktion sowohl im Hoden und in den Nebennieren als auch in den Prostatakarzinomzellen und hat bei einem beträchtlichen Teil der Patienten einen deutlichen schmerzlindernden Effekt. Abirateron ist für die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Eine Evaluierung des Therapieeffekts ist frühestens nach 3 Monaten sinnvoll. Erst dann setzt auch die analgetische Wirkung ein. Derzeit wird TAK-700 bei dieser Indikation und fehlendem Ansprechen auf eine Hormontherapie mit oder ohne vorherige Chemotherapie in Phase-III-Studien untersucht.

Systemische Radioisotope

Die Therapie mit systemischen Radioisotopen eignet sich insbesondere für Patienten mit diffuser Metastasierung im Bereich des gesamten Achsenskeletts. Untergeordnete Bedeutung hat Strontium aufgrund der langen Halbwertszeit von 51 Tagen und des daraus resultierenden Wirkungseintritts erst nach rund 100 Tagen. Mit Samarium (Halbwertszeit 2 Tage) kann bei $> 70\%$ der Patienten eine Schmerzlinderung erzielt werden [12].

Das Radioisotop Alpharadin (Radium 223) wird im Jahr 2012 im Rahmen eines Expanded-Access-Programms zur Verfügung stehen, die Registrierung wird für 2013 erwartet. Alpharadin verzögert das Auftreten des ersten SRE signifikant und verlängert als einziges Radioisotop das mediane Überleben von 11 auf 14 Monate [13].

Zoledronsäure

Bisphosphonate verringern die Hyperaktivität der Osteoklasten sowie deren Mediatorfreisetzung und ermöglichen so eine Prävention bzw. Reduktion der SRE.

Ein hochpotentes, bei onkologischen Patienten eingesetztes Bisphosphonat ist Zoledronsäure (Zometa®) [14]. Zoledronsäure verringert SRE um 22 % und pathologische Frakturen um 40 % [15]. Das bedeutet, dass Patienten im Durchschnitt erst mit einer Verzögerung von etwa 5 Monaten ein erstes SRE entwi-

ckeln. Vor dem Hintergrund eines medianen Überlebens von 40 Monaten ist dies ein wesentlicher Therapieerfolg. Patienten mit diffuser Metastasierung, die ein erhöhtes Risiko für SRE haben, profitieren besonders. Bei ihnen ist das Risiko für ein erstes SRE um 33 % und für ein wiederkehrendes SRE um 40 % verringert. Zoledronsäure führt darüber hinaus zu einer signifikanten Schmerzreduktion.

Zoledronsäure (4 mg in 100 ml) wird über 15 Minuten intravenös appliziert. Vor Therapiebeginn ist eine Kreatininbestimmung notwendig, welche im Intervall von 3–4 Wochen wiederholt werden soll. Kommt es zu einem Kreatininanstieg, muss die Therapie entsprechend dosisadaptiert bzw. pausiert werden.

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min ist eine Dosisreduktion notwendig, eine GFR < 30 ml/min stellt eine Kontraindikation für die Gabe von Zoledronsäure dar.

Denosumab

Denosumab (Xgeva®) hemmt durch Bindung an RANK-Ligand die Aktivierung der Vorläuferzellen zum Osteoklasten. Im Vergleich zu Zoledronsäure verlängert Denosumab den Zeitraum bis zum ersten SRE um 3,6 Monate (17,1 Monate vs. 21,7 Monate; Risikoreduktion um 18 %) [16]. Angesichts dieses Therapievorteils muss dennoch klar sein, dass nach 12 Monaten 40 % der Patienten trotz aktiver Therapie ein SRE erleiden.

Denosumab 120 mg wird subkutan appliziert, eine Kontrolle der Nierenparameter ist nicht notwendig.

Unter Denosumab traten um 57 % weniger Akutphase-Reaktionen auf als unter Zoledronsäure, während Hypokalzämien unter Denosumab häufiger waren (9,6 % vs. 5,0 %) [17]. Die Hypokalzämien waren in der Regel asymptomatisch.

Eine gefürchtete Nebenwirkung von Zoledronsäure wie auch von Denosumab ist die Kieferosteonekrose. Bei Prostatakarzinompatienten wurde eine Prävalenz von 4,9 % unter Bisphosphonattherapie ermittelt [18]. In der direkten Vergleichsstudie zwischen Denosumab und Zoledronsäure war die Inzidenz von Kieferosteonekrose in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich, allerdings tendenziell unter Denosumab häufiger.

Eine Kieferosteonekrose sollte so früh wie möglich durch einen Kieferchirurgen abgeklärt werden. Eine antibiotische Therapie mit Penicillin oder Amoxicillin (bei Unverträglichkeit Clindamycin oder Erythromycin) ist sinnvoll. Entscheidend sind entsprechende präventive Maßnahmen. Kieferchirurgische Eingriffe zeitnah zu einer Therapie mit Zoledronsäure oder Denosumab sollten unterbleiben. Vor Behandlungsbeginn empfiehlt sich eine zahnärztliche Begutachtung und Sanierung. Entscheidend ist eine gute Mundhygiene.

Literatur:

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5–27.
2. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15: 869–76.
3. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 Suppl): 1588–94.
4. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248–53.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of Zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
6. Palmer E, Henrikson B, McKusick K, et al. Pain as an indicator of bone metastasis. *Acta Radiol* 1988; 29: 445–9.
7. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *EAU* 2010; www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf [letzter Zugriff: Februar 2012].
8. Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. Urinary N-Telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1864–9.
9. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439–44.
10. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropine-releasing hormone agonists and fracture risk: A claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897–903.
11. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al.; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605.
12. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al.; Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940–5.
13. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase III randomised trial (ALSYMPCA). 7th NCRI Cancer Conference, Liverpool, UK, 2011.
14. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42 446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745–51.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of Zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–82.
16. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.
17. Lipton A, Siena S, Rader M, et al. Comparison of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 8): viii380.
18. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356–62.

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität in Wien. 1999 Ausbildungsbeginn am Kardinal Schwarzenbergischen Krankenhaus in Schwarzach (Salzburg). 2000 Wechsel an die Universitätsklinik für Urologie, Wien, seit 2005 leitender Oberarzt. 2008 Habilitation im Fach Urologie. Seit 2011 leitender Oberarzt und Stellvertreter am Landeskrankenhaus Weinviertel-Korneuburg. Spezialgebiete: klinisch: operativer Bereich und hier vor allem Laparoskopie; wissenschaftlich: Nierentumor, Prostata- und Urothelkarzinom.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi
Abteilung für Urologie, Landeskrankenhaus Weinviertel-Korneuburg
A-2100 Korneuburg, Wiener Ring 3–5, E-Mail: mremzi@gmx.at



Dr. Mark Bachner

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2003 Eintritt ins Ludwig-Boltzmann-Institut für Angewandte Krebsforschung (Leiter Prof. Dittrich). Seit 2007 Assistenzarzt an der 3. Medizinischen Abteilung des KFJ-Zentrums für Onkologie und Hämatologie. Spezialgebiet Uroonkologie.

Korrespondenzadresse:

Dr. Mark Bachner
Zentrum für Onkologie und Hämatologie, 3. Medizinische Abteilung
Kaiser-Franz-Josef-Spital, A-1100 Wien, Kundratstraße 3,
E-Mail: mark.bachner@wienkav.at



Salvage-Therapie nach fehlgeschlagener kurativer Behandlung

W. Hörtl, F. Sedlmayer

■ Einleitung

Nach fehlgeschlagener kurativer Therapie des Prostatakarzinoms kann mit Salvage-Therapien nicht nur das lokale Fortschreiten des Tumors verhindert, sondern im optimalen Fall sogar das Überleben verlängert werden.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl, Abteilung für Urologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien, gab einen Überblick über die radikale Salvage-Prostatektomie (SRPE), Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer, Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, erläuterte die Möglichkeiten der Salvage-Strahlentherapie (SRT).

■ Radikale Salvage-Prostatektomie (SRPE)

Die radikale Salvage-Prostatektomie (SRPE) zielt darauf ab, den lokalen Progress und dessen mögliche Folgen, wie subvesikale Obstruktion, rezidivierende Hämaturie, Schmerzen, Harn-, Stuhlinkontinenz oder auch die Obstruktion des oberen Harntrakts, zu verhindern.

Eine SRPE ist sowohl nach externer Radiotherapie als auch nach Brachytherapie und nach Behandlung mit hochfokussiertem Ultraschall möglich. Problemzonen sind die membranöse Harnröhre und das Gebiet um den Apex der Prostata.

Voraussetzungen für die SRPE sind:

- PSA-Anstieg nach Phoenix-Kriterien (PSA-Nadir +2)
- PSA-Verdoppelungszeit (PSADT) > 10–12 Monate
- Negatives Skelettszintigramm (selektive MRT)
- Negatives Abdomen-CT (Cholin-PET/CT)

Vor dem Eingriff sollten die erektile Funktion und die Kontinenz evaluiert werden, da die vorhandenen Funktionen erhalten werden sollen, wenn sie auch nicht verbessert werden können.

Als wichtigste Prädiktoren für das Outcome einer SRPE identifizierten Heidenreich et al. einen präoperativen Gleason-Score < 7, Tumorbefall in < 50 % der Biopsiezylinder, eine primäre Brachytherapie und eine PSA-Verdoppelungszeit von > 12 Monaten [1].

Relevant verbesserte Ergebnisse

Wie Abbildung 1 zeigt, ist mit einer SRPE heute sowohl im Hinblick auf das biochemisch rezidivfreie Überleben als auch auf das metastasenfreie Überleben ein guter Behandlungserfolg zu erzielen. Die Daten stammen aus einer rezenten retrospektiven Analyse von 404 Patienten von Chade et al. [2]. Das 10-Jahres-Überleben ohne biochemisches Rezidiv lag im Gesamtkollektiv bei 37 %, bei Patienten mit niedrigem Risiko sogar bei knapp über 50 %. Das metastasenfreie 10-Jahres-Überleben lag im Gesamtkollektiv bei 77 %. Von einem solchen Ergebnis konnte man vor 10–15 Jahren nicht einmal träumen; es spricht dafür, diese Patienten in Zukunft nach diesem Regime zu behandeln.

Anspruchsvolle Chirurgie

Aus chirurgischer Sicht bereitet die bestrahlungsbedingte Fibrose und Ischämie im Bereich der membranösen Harnröhre mit schlechterer Heilungstendenz ein gewisses Problem [3]. Eine Möglichkeit, den fibrotischen Bereich am Übergang des Apex der Prostata zur membranösen Harnröhre nicht von außen dar-

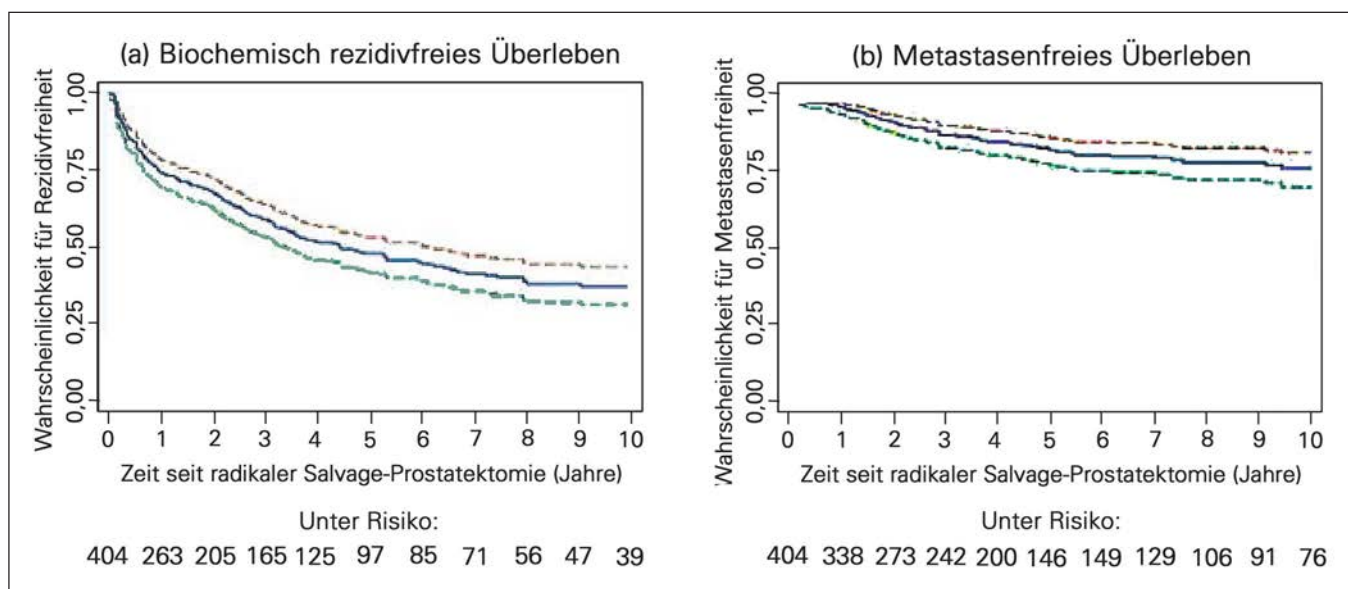


Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben und metastasenfreies Überleben nach radikaler Salvage-Prostatektomie. Die gestrichelten Linien zeigen das 95%-CI an. Mod. nach [2]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

stellen zu müssen, besteht darin, die Prostatakapsel bei 12 Uhr zu inzidieren und die Harnröhre von innen zirkulär zu exzidieren. Diese Technik setzt einen intraoperativen Schnellschnitt des Resektionsrandes voraus. Das operative Vorgehen erfordert eine chirurgische Expertise in der Beckenbodenregion des Mannes.

■ Salvage-Strahlentherapie (SRT)

PSA-Persistenz

Einem persistierenden PSA nach radikaler Prostatektomie (RPE) können in seltenen Fällen benigne apikale Residuen zugrunde liegen, die häufigere Ursache ist allerdings Tumorpersistenz (lokal, lokoregionär, systemisch). Die Frage nach dem Nutzen einer SRT bei PSA-Persistenz ist wissenschaftlich schwierig zu beantworten, da in den Studien nicht zwischen Patienten mit PSA-Rezidiv bzw. PSA-Persistenz unterschieden wurde. Die verbreitete Annahme, Patienten ohne PSA-Normalisierung nach OP hätten mit hoher Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen, ist nicht ganz korrekt. Sie basierte auf negativen Ergebnissen von Studien aus den 1990er-Jahren, in denen die SRT meist erst bei hohen PSA-Werten angewendet wurde. Mittlerweile zeigen 4 Serien mit insgesamt 280 Patienten, bei denen die SRT bei niedrigem persistierendem PSA zum Einsatz kam, einen vergleichbaren Effekt auf die „biochemically no evidence of disease“- (bNED-) Rate, wie sie mit SRT beim PSA-Rezidiv erzielt werden kann [4]. In der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) wird festgehalten, dass man diese Patienten einer Bestrahlung zuführen „kann“ [5].

Die SRT sollte nach Möglichkeit frühzeitig (PSA < 0,5 bei steigender Tendenz) erfolgen. Es herrscht starker Konsens, dass die Beckenbestrahlung bei pN0-Patienten (*per definitionem* 10 untersuchte Lymphknoten) unterbleiben sollte. Die Chance auf bNED ist umso größer, je früher mit der SRT begonnen wird. Die prädiktiven Faktoren entsprechen jenen beim PSA-Rezidiv. Für die Indikationsstellung sind PSA-Wert, Verlaufstendenz und prognostische Risi-

kofaktoren wie Gleason-Score, Samenblaseninvasion und neuroendokrine Differenzierung entscheidend.

PSA-Rezidiv

Das PSA-Rezidiv ist definiert als ein in mindestens 2 Messungen im Abstand von mindestens 2 Wochen bestätigter, ansteigender PSA-Wert von > 0,2 ng/ml (S3-Leitlinien, EAU). Je langsamer und je später das PSA ansteigt, desto wahrscheinlicher handelt es sich um ein rein lokales Geschehen. Prädiktiv für ein „reines“ Lokalrezidiv ist ein PSA-Anstieg 12–24 Monate nach RPE bzw. eine PSA-Verdoppelungszeit von > 10–12 Monaten.

Radikale Prostatektomie

Bei RPE ist eine lokale Bestrahlung auch ohne Histologie indiziert. Gemäß S3-Leitlinien der DGU sollte eine Strahlentherapie mit mindestens 66 Gy als Therapieoption nach RPE bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich angeboten werden. Faktoren für das Ansprechen sind ein niedriges PSA vor Beginn der Salvage-Therapie, niedrige Anstiegsgeschwindigkeit, Intervall bis zum PSA-Rezidiv 2–3 Jahre oder mehr, langsame Verdoppelungszeit nach Primärtherapie, Gleason-Score < 8, keine Samenblasen- oder Lymphknotenbeteiligung und idealerweise auch eine R1-Resektion.

Outcome

Stephenson et al. zeigten in ihrer Analyse einer Kohorte von 1540 Patienten, dass das Outcome der SRT mit dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bestrahlung korreliert [6].

Strahlendosis

Eine Analyse von Siegmann et al. weist darauf hin, dass Patienten von einer Dosis Eskalation von 66,6 Gy auf 70,2 Gy im Therapieverlauf profitieren [7]. Prädiktiv für den bNED nach SRT mit Dosis Eskalation waren Pre-SRT-PSA ($p < 0,0005$), pT3b ($p = 0,001$), Gleason-Score 7+ ($p = 0,007$), R-Status ($p = 0,027$) und RT-Dosis ($p = 0,01$). Eine Korrelation mit dem klinischen Outcome wurde nicht untersucht.

Adjuvante Strahlentherapie vs. SRT

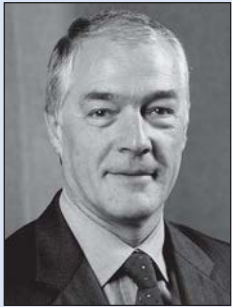
Eine frühe SRT dürfte einer adjuvanten Bestrahlung unterlegen sein, wie eine

retrospektive Analyse von Budiharto et al. vermuten lässt [8]. Eine endgültige Aussage über SRT vs. adjuvante Bestrahlung wird man erst auf Basis des vielarmigen „Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery“- (RADICALS-) Trials treffen können; die Ergebnisse werden aber noch einige Jahr auf sich warten lassen.

Die beste Salvage-Therapie ist die Adjuvantbehandlung. Die adjuvante Radiotherapie des pT3N0M0-Prostatakarzinoms reduziert, wie Thompson et al. zeigten, signifikant das PSA-Rezidivrisiko, das Auftreten von Fernmetastasen sowie die Notwendigkeit einer Hormontherapie. Darüber hinaus wurde das Gesamtüberleben signifikant im Median um 1,5 Jahre verlängert [9]. Die verbesserte lokale Kontrolle spiegelt sich demnach langfristig in einem verbesserten Überleben wider. Noch begehrt man keinen Fehler, wenn ein Patient mit einem pT3N0M0-Prostatakarzinom nicht bestrahlt wird. Doch das könnte sich ändern.

Literatur:

1. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57: 437–43.
2. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011; 60: 205–10.
3. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003; 4: 529–36.
4. Trock BJ, Han M, Freeland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299: 2760–9.
5. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU); www.dguro.org/dav/html/leitlinien/LLPCA.pdf [letzter Zugriff: Februar 2012].
6. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2035–41.
7. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 467–72.
8. Budiharto T, Perneel C, Haustermans K, et al. A multi-institutional analysis comparing adjuvant and salvage radiotherapy for high-risk prostate cancer patients with undetectable PSA after prostatectomy. *Radiother Oncol* 2010; 97: 474–9.
9. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: Long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–62.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl

Vorstand der Urologischen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals Wien

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hörtl
Urologische Abteilung, Kaiser-Franz-Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3,
E-Mail: wolfgang.hoeltl@wienkav.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Felix Sedlmayer

Geboren 1960 in Linz. Promotion 1985 Medizinische Fakultät, Universität Wien. 1986–1988 Turnusarzt im KH Wagner-Jauregg Linz und im LKH Bad Ischl/OÖ. 1988–1994 Ausbildung zum Facharzt für Strahlentherapie/Radioonkologie an den Landeskliniken Salzburg, Landeskliniken für Radiotherapie und Radioonkologie, Facharztdekret 1994. 1994–2004 Oberarzt (seit 2000 1. Oberarzt/Stv. Leiter). 2001 Venia docendi an der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck. Seit 2004 Primararzt und Vorstand der Universitätsklinik für Radiotherapie, Landeskrankenhaus, Universitätsklinikum Salzburg. 2006 Ernennung zum Professor der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität (PMU) und Vizerektor der PMU.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Radiotherapie urologischer Tumoren (Prostatakarzinome und Hodentumoren), intraoperative Radio- und Brachytherapie des Mammakarzinoms, Strahlentherapie des Bronchus- und Rektumkarzinoms.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Felix Sedlmayer
Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie
Salzburger Landeskliniken und Paracelsus Medizinische Privatuniversität
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: f.sedlmayer@salk.at



Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl
c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie
und Sterilitätsbehandlung
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz
Erscheinungsweise: 4 × im Jahr

Bezug: Jahresabonnement Euro 36,– bei mind. 4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft: Euro 10,–

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Ihr Patient muss nicht alt sein,
um ein Prostatakarzinom zu bekommen.
Aber er kann durchaus alt werden.



Effektive Therapie
durch Studien belegt



Innovative Galenik
mit nur 1 ml Flüssigkeit



Fast schmerzfreie Applikation
und gute lokale Verträglichkeit

LEUPRORELIN
Trenantone®
LHRHa 3 Monats-Depot

LEUPRORELIN
Sixantone®
LHRHa 6-Monats-Depot