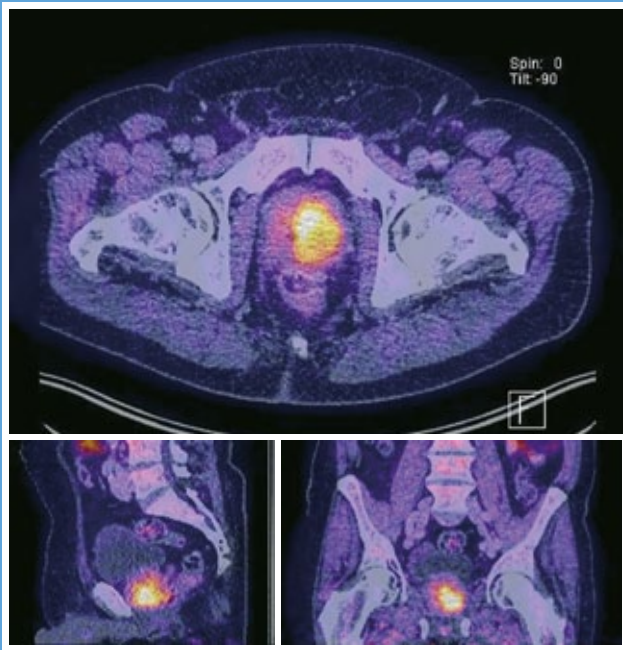


Journal für Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis



Symposium Winterthur „RUND UM DAS PROSTATA- KARZINOM“

23. Februar 2017, Winterthur

Extended Abstracts der Veranstaltung

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Hyperaktive Blase? Freudensprünge dank spasmex®!



Stark bei Harndrang und Dranginkontinenz^{1,2}

- wirksam ab dem 1. Behandlungstag¹
- sehr gute ZNS-Sicherheit^{3,4,5}
- keine CYP450 bedingten Interaktionen^{3,4,6}



Kassenzulässig

spasmex® 20 mg – Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 20mg Trosipii chloridum. Dieses Präparat enthält zusätzlich Hilfsstoffe. **Indikation/Anwendungsmöglichkeiten:** Symptomatische Behandlung der Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und von vermehrtem Harndrang, wie sie bei Patienten mit überaktiver Blase vorkommen (idiopathische oder neurologische Detrusorüberaktivität). **Dosierung/Anwendung:** 2-mal täglich 1 Filmtablette. Die Filmtabletten werden unzerkaut vor einer Mahlzeit auf leeren Magen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73 m²) ist die empfohlene Dosis 1 Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag. Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmässigen Abständen von 3 – 6 Monaten überprüft werden. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. **Kontraindikationen:** spasmex® 20 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegenüber Trosipiumchlorid oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung; Patienten mit Harnverhaltung; schweren gastrointestinalen Dysfunktionen (inklusive toxischem Megakolon und schwerer Colitis ulcerosa); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom; Tachyarrhythmie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Trosipiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten: mit obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Pylorusstenose); mit Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung; mit autonomer Neuropathie; mit einer Hiatushernie; mit Refluxösophagitis; sowie bei Patienten, bei denen eine schnelle Herzschlagfolge nicht erwünscht ist, z.B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion; mit eingeschränkter Nierenfunktion (Trosipiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet). Da keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von Trosipiumchlorid bei starker Einschränkung der Leberfunktion vorhanden sind, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Vor Beginn einer Therapie sollten organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik, wie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie sowie Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden. spasmex® 20 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten spasmex® 20 mg Filmtabletten nicht einnehmen. **Interaktionen:** Pharmakodynamische Interaktionen: Mögliche Wechselwirkungen sind: Verstärkung der Wirkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und Disopyramid), Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika, Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z.B. Metoclopramid, Cisaprid). Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel verändert wird. Pharmakokinetische Interaktionen: Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption von Trosipiumchlorid verringert wird. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die diese Stoffe enthalten, nicht empfohlen. Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Trosipiumchlorid wurden in vitro mit Cytochrom-P-450 Enzymen, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind, durchgeführt (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss von Trosipiumchlorid auf deren metabolische Aktivität festgestellt. Da Trosipiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet. **Schwangerschaft/Stillzeit:** Für Trosipiumchlorid liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder die postnatale Entwicklung vor. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Es ist nicht bekannt, ob Trosipiumchlorid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Trosipiumchlorid in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. **Unerwünschte Wirkungen:** Nervensystem: Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel. Augen: Sehr selten: Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind). Herz: Sehr selten: Tachykardie; Sehr selten: Tachyarrhythmie. Atmungsorgane: Sehr selten: Dyspnoe. Gastrointestinale Störungen: Sehr häufig: Mundtrockenheit; Häufig: Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit; Gelegentlich: Diarrhoe, Flatulenz. Leber und Galle: Sehr selten: Milder bis mässiger Anstieg der Transaminasen. Haut: Sehr selten: Ausschlag; Sehr selten: Angioödem. Muskelskelettsystem: Sehr selten: Myalgie, Arthralgie. Nieren und ableitende Harnwege: Sehr selten: Störungen der Harnentleerung (z.B. Restharnbildung, Harnverhaltung). Allgemeine Störungen: Sehr selten: Schwäche, Brustschmerzen; Sehr selten: Anaphylaxie. **Packungsgrößen:** 30 und 100 Filmtabletten. **Verkaufskategorie:** B, kassenzulässig. **Zulassungsinhaber:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn, Tel.: 071 466 05 00. **Herstellerin:** Dr. R. Pfleger GmbH, D-96045 Bamberg. **Ausführliche Angaben** entnehmen Sie bitte www.swissmedinfo.ch (Stand der Information: Juli 2012).

¹ Rudy D et al. (2006) Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment, 2006 BJU International, 97(3) 540-546. ² Zinner N (2004) et al. Trosipium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter Phase III trial. Journal of Urology; 171:2311-2315. ³ Chancellor M et al. (2012) Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. CNS Neurosciences & Therapeutics 18(2):167-174. ⁴ Doroshenko O (2005) Clinical Pharmacokinetics of Trosipium Chloride. Clinical pharmacokinetics 44(7):701-720. ⁵ Lucas M G et al. (2013) European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence, Update March 2013. ⁶ Dobrek L et al. (2011) Current Management and Future Perspectives of Overactive Bladder (OAB) Pharmacotherapy. Acta polonae pharmaceutica 68(6):807-821.

1114/646

Inhalt

Editorial	4
H. John, I. Keller	
RUND UM DAS PROSTATAKARZINOM	
VORSORGE, DIAGNOSTIK UND STAGING DES PROSTATAKARZINOMS	
PSA-Screening: Wie viel Nutzen bei welchen Kosten?	7
M. Randazzo	
MRI-TRUS-fusionierte Prostatabiopsie	10
I. S. Keller	
Bildersalat gemischt – wann welches Imaging?	13
J. D. Soyka	
THERAPIE DES LOKALISIERTEN PROSTATAKARZINOMS	
Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)	16
C. Padevit	
Radikale Prostatektomie	18
H. John	
Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	22
T. Lippuner	
THERAPIE DES METASTASIIERTEN PROSTATAKARZINOMS	
Zentrale, periphere und Second-line-Hormontherapie	25
P. Maletzki	
Paradigmenwechsel bei der Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms	28
M. Pless	
Chirurgische Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom	31
M. Randazzo	
Impressum	34
Hinweise für Autoren	35
Titelbild: Cholin-PET-CT mit deutlich Cholin-anreicherndem Prostatakarzinom vor allem links in der insgesamt vergrößerten Prostata. © KSW	

Herausgeber:
F. Fischl, Wien

Redaktion Urologie:
H. Heidler, Linz
T. Klotz, Weiden
M. Rauchenwald, Wien

Redaktion Urogynäkologie:
E. Hanzal, Wien
H. Kölbl, Wien

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

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms ist im Wandel. Wir widmen unser 8. Frühlingssymposium deshalb dem Prostatakarzinom, dem häufigsten Karzinom beim Mann. In der Schweiz erkranken 16 % aller Männer an einem Prostatakarzinom, 5 % aller Männer sterben am Prostatakrebs. Die gezielte Früherkennung und die kurative Behandlung von lokalisierten Prostatakarzinomen senken die Mortalität um 20 %.

Neue bildgebende PET-CT-Techniken erlauben eine immer frühere Diagnostik von Metastasen. Erste Studien monieren einen Benefit für die Metastasen- und zytoreduktive Chirurgie.

Ein Umdenken findet auch bei der Therapie der ausgedehnt metastasierten, Hormon-naiven Prostatakarzinome statt. Die chemo-hormonelle Kombinationstherapie verlängert das Überleben. Ebenfalls hat sich die Behandlung des metastasierten, kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms in den letzten Jahren dank neuer Medikamente gewandelt, welche auch beim betagten Patienten mit wenigen Nebenwirkungen eingesetzt werden können.

Gerne führen wir Sie mit den Extended Abstracts von den Symposiumsvorträgen durch diese Vielzahl von Neuerungen.

Unser Dank gilt dem Verlag Krause & Pachernegg für das Interesse, den Inhalt dieses Symposiums als Themenschwerpunkt in dieser Ausgabe einem breiten Publikum zugänglich zu machen.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen bei der Lektüre!



Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur



Dr. med. Isabelle Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
Kantonsspital Winterthur

Éditorial

Cher confrère, chère consœur,

Les méthodes de diagnostic et de traitement du cancer prostatique évoluent. C'est pourquoi nous consacrons notre 8^e symposium de printemps au cancer de la prostate, qui est le type de cancer le plus fréquent chez l'homme. 16 % de tous les hommes en Suisse développent un cancer de la prostate et 5 % de tous les hommes en meurent. Le dépistage ciblé et le traitement curatif du cancer prostatique localisé baisse la mortalité de 20 %.

De nouvelles techniques d'imagerie par TEP/TDM permettent une détection de plus en plus précoce des métastases. De premières études indiquent un avantage pour la chirurgie des métastases et la chirurgie cytoréductive.

On observe aussi une évolution des attitudes concernant le traitement des cancers prostatiques fortement métastatiques chez les patients naïfs de traitements hormonaux. La polythérapie chimio-hormonale prolonge la survie. Le traitement du cancer prostatique métastatique réfractaire à la castration a également évolué au cours des dernières années grâce à de nouveaux médicaments qui peuvent être utilisés avec peu d'effets indésirables même chez les patients âgés.

Nous avons le plaisir de vous présenter cette multitude de nouveautés dans des résumés approfondis d'exposés du symposium.

Nous remercions les éditions Krause & Pachernegg d'avoir bien voulu rendre les contenus de ce symposium accessibles à un large public en tant que thème central de ce numéro.

Nous vous souhaitons une excellente lecture!



Prof. Dr Hubert John
Médecin-chef, clinique d'urologie
Hôpital cantonal de Winterthour



Dr Isabelle Keller
Cheffe de clinique, clinique d'urologie
Hôpital cantonal de Winterthour



Prof. Dr. Hubert John



Dr. Isabelle Keller

- ✓ Signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Erhaltung der Lebensqualität^{1,2}
- ✓ Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie von Monaten auf Jahre¹
- ✓ Einfache Anwendung, da Einnahme unabhängig von Steroiden, Mahlzeiten und zusätzlichen Blutuntersuchungen³
- ✓ Bestätigte Wirtschaftlichkeit⁴



¹ Beer TM et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014; 371(5): 424–433. ² Lortoi Y et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509–521. ³ Fachinformation Xtandi™, August 2015, www.swissmedicinfo.ch. ⁴ Xtandi™, Nutzenbeurteilung BAG, 5.11.2015, <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/00265/15543/index.html?lang=de>.

Gekürzte Fachinformation von Xtandi™

Z: Weichkapseln zu 40 mg Enzalutamid. **I:** 1. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Antiandrogentherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 2. In Kombination mit LHRH Agonisten zur Behandlung bei Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie. **D/A:** 160 mg (vier Kapseln zu 40 mg) als orale, tägliche Einmaldosis. Kapseln als Ganzes mit etwas Wasser, mit oder ohne Nahrung einnehmen. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Enzalutamid behandelt werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Enzalutamid oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi™ bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte, prädisponierenden Faktoren wie z.B. zugrundeliegender Hirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen oder Alkoholerkrankung. Bei Patienten mit Risikofaktoren für QTc-Verlängerung sollte eine EKG-Überwachung bei Therapiebeginn und in regelmässigen Abständen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. Das potentielle Risiko von ischämischen Vorfällen mit Xtandi™ sollte vor Therapiebeginn berücksichtigt werden. Nicht untersucht wurden Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C). Während der Behandlung und bis 3 Monate nach Ende der Behandlung ist die Anwendung von Kondomen nötig. Xtandi™ enthält Sorbitol. Patienten mit Fruktoseintoleranz sollten Xtandi™ nicht einnehmen. **IA:** Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 sollten vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von Xtandi™ mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und UGT1A1 sind, ist Vorsicht geboten. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp, BCRP oder MRP2 sind, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Zum Erhalt optimaler Plasmaspiegel kann eine Dosisanpassung nötig sein. **UW:** Beobachtet wurden sehr häufig Ermüdung, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Infektionen, Diarrhö, Arthralgie, Asthenie, Hypertonie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen und periphere Ödeme. Häufig: visuelle Halluzinationen, Angst, Schlaflosigkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Gynäkomastie, Aufmerksamkeitsstörungen, Cauda equina Syndrom, Schwindel, Parästhesien, Hypästhesien, Steifigkeit, Restless-Legs-Syndrom, traumatische Frakturen, Hämaturie, Pollakisurie, trockene Haut, Synkope und Juckreiz. **P:** Packungen mit 112 Weichkapseln zu 40 mg. Kassenzulässig (L), Abgabekategorie: B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen, www.astellas.ch.



PSA-Screening: Wie viel Nutzen bei welchen Kosten?

M. Randazzo

■ Zusammenfassung

Die Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Bluttest hat in den vergangenen Jahren einen schlechten Ruf bekommen. Aber warum? Etwa weil der PSA-Test *per se* ein schlechter Test ist? Hauptgrund war sicherlich seine breite und unkritische Anwendung seit Beginn der 1990er-Jahre. 3 Probleme sind dabei klinisch zu bedenken:

1. Die Prävalenz der Prostatakarzinome ist hoch bis sehr hoch: Je nach Alter (und Kollektiv) sind 5 von 10 Männern Karzinomträger!
2. „Das“ Prostatakarzinom als eine einzige Entität existiert nicht! Vielmehr ist diese Erkrankung eine „two-faced disease“, welche häufig einen indolenten Charakter hat, aber leider eben auch hoch aggressiv in Erscheinung treten kann.
3. Im Graubereich zwischen 3 und 10 ng/ml ist der PSA-Test nicht karzinomspezifisch, weswegen der PSA-Wert an das Drüsenvolumen gekoppelt werden muss, um aussagekräftig zu werden.

Nun zu der Antwort auf oben genannte Frage: Nein, der PSA-Test ist nicht *per se* schlecht, aber: Eine einfache Bestimmung im Blut ohne Prostatavolumen reicht oftmals nicht aus, zumindest nicht im Graubereich von 3–10 ng/ml. Denn eine große Prostata mit viel Adenomgewebe wird ganz naturgemäß entsprechend viel PSA exprimieren. Ist der Wert jedoch tief (das bedeutet < 1 ng/ml, was bei einem Großteil der Männer, nämlich 50 % ab dem 50. Lebensjahr, der Fall ist), kann mit sehr hoher Sicherheit Entwarnung gegeben werden (negativ prädiktiver Wert für klinisch relevante Karzinome > 99 %). Und falls er sehr hoch ist (z. B. 100 ng/ml), ist der prädiktive Wert des PSA praktisch 100 %. Eine ähnliche Vorhersage wird weder durch die Koloskopie noch mit dem Mammographie-Screening bei der Vorsorge von Kolon- bzw. Mammakarzinomen erreicht. Die größte PSA-Screeningstudie der Welt zeigt dementsprechend klar einen Vorteil mit 20 % reduzierter Mortalität, selbst wenn die Indikation

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung von Prostatakarzinomen (PCa) in der Autopsie bei Tod aus anderer Ursache. Nach Daten aus [1].

Dekade	40–49 PCa (%)	50–59 PCa (%)	60–69 PCa (%)	> 70 PCa (%)
Kaukasier	23,2	22,1	29,0	bis 47,4
Afro-Amerikaner	35,4	45,9	46,9	bis 50,5
Asiaten	2,8	7,9	14,5	bis 28,9

zur Biopsie anhand eines starren PSA-Schwellenwertes gestellt wird.

Ein PSA-Screening sollte aber „weise“ durchgeführt werden, um dem Marker PSA gerecht zu werden. Hierfür braucht es zwingend die enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen.

■ Häufigkeit der Prostatakarzinome in der Bevölkerung

Analysiert man die Prostatastrüden von Männern in Autopsien, so ergibt sich ein erstaunliches Bild: Mikroskopisch können Karzinomzellen der Prostata in bis zu 50 % der Männer detektiert werden, je nachdem, welches Alter der Mann erreicht hat [1] bzw. welches Kollektiv analysiert wurde. Während bei Männern im Alter zwischen 40 und 49 Jahren die Prävalenz zwischen 2,8 % (Asiaten), 23,2 % (Kaukasier) und 35,4 % (Afro-Amerikaner) liegt, steigt diese bei Männern > 70 Jahre auf bis zu 29 % (Asiaten), 47 % (Kaukasier) und 50 % (Afro-Amerikaner) an (Tab. 1). Diese Zahlen unterschätzen die Prävalenz jedoch sehr wahrscheinlich, da klinische und PSA-detektierte Prostatakarzinome nicht mit inbegriffen sind.

Die hohe Prävalenz von Prostatakarzinomen ist bereits lange bekannt. Erste Autopsieberichte wurden schon ab 1935 von Moore und 1954 von Franks publiziert [2], mittlerweile existieren rund 20 derartige Publikationen [1]. Und obwohl diese Prävalenz lange bekannt gewesen war, trat ein etwas verwunderliches Erstaunen in der Wissenschaftswelt ein, als 2004 diese Prävalenz für Männer mit PSA < 4 ng/ml im *New England Journal of Medicine* erneut publiziert wurde [3]. Fortan wurde der PSA-Marker ultra-kri-

tisch hinterfragt und gelegentlich gar als nutzlos abgetan [4].

■ Die PSA-basierte Früherkennung

Bis in die späten 1980er-Jahre bestand die Früherkennung von Prostatakarzinomen aus der digital-rektalen Untersuchung (mit oder ohne transrektalen Ultraschall) und der anschließenden transrektalen ultraschallgesteuerten Prostatabiopsie. Die aus epidemiologischer Sicht entscheidende Wende kam dann aber 1987 [5]: Mit der Erstpublikation des PSA-Tests als Früherkennungsmarker für das Prostatakarzinom in einem hochrangigen Journal veränderte sich das Screeningverhalten und damit auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den USA schlagartig: Die Rate neu diagnostizierter Prostatakarzinome explodierte förmlich [6], was mit der Diagnose der „schlafenden“ Prostatakarzinome zu erklären ist (Abb. 1). Ein Großteil dieser Prostatakarzinome kann beobachtet werden und wird in der Mehrzahl nicht klinisch relevant für den Patienten [7]. Das ist auch der Grund, warum gut differenzierte Prostatakarzinome nicht unbedingt in Studien zur Klärung des krankheitsspezifischen Überlebens mit/ohne Therapie eingeschlossen werden sollten. Dies wurde leider auch im *New England Journal of Medicine* nicht kritisch genug hinterfragt (vgl. PIVOT-Studie [8]). Die Spreu muss insbesondere bei Prostatakarzinomen zwingend vom Weizen getrennt werden.

Viele US-amerikanische Männer ließen sich – erfasst von der PSA-Welle – ebenfalls testen und es war in den USA damit *en vogue*, seinen PSA-Wert zu kennen. Im Jahre 2005 hatten 26 % der Män-

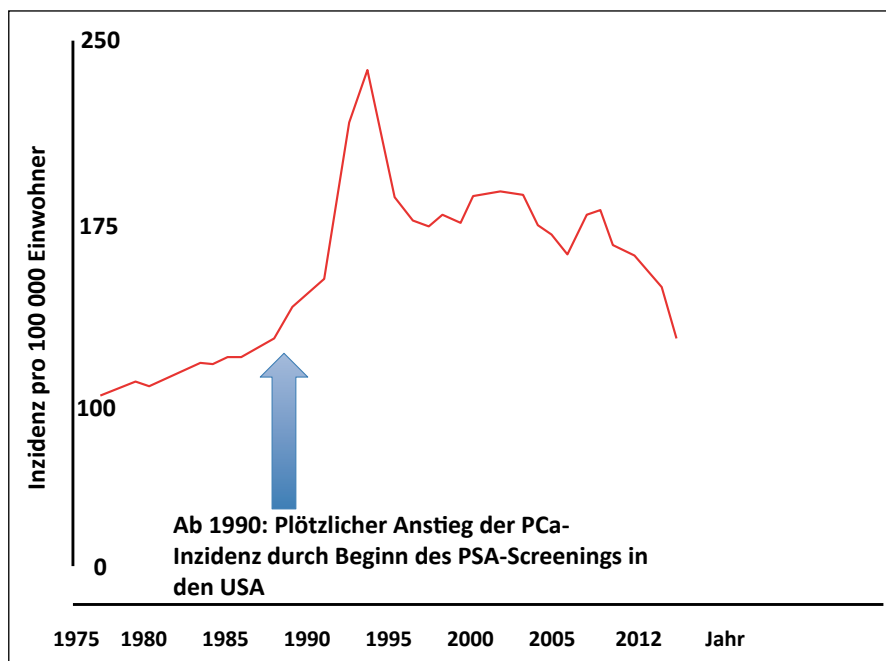


Abbildung 1: Inzidenz der Prostatakarzinome in den USA. Der plötzliche Anstieg der Inzidenz sollte ein klares Zeichen sein und einem bewusst machen, dass lange nicht jedes Prostatakarzinom biologisch relevant ist. Dies fordert einen verantwortungsbewussten Umgang mit dem PSA, d. h. Adaptation der Kontrollintervalle an den Vorwert, Berechnung des Prostatavolumens zur Korrelation des PSA-Wertes, Biopsie nur nach Prüfung der Indikation sowie expektatives Vorgehen (Active Surveillance) im Falle sehr gut differenzierter Prostatakarzinome. Adaptiert aus [6].

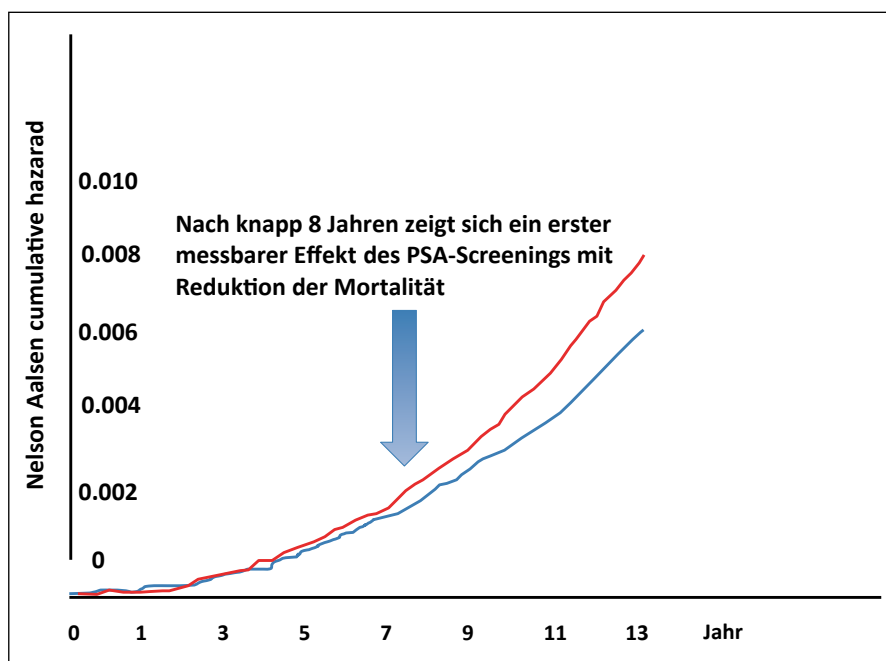


Abbildung 2: Effekt eines kontrollierten PSA-Screenings. Hält man die Kontrollgruppe „sauber“ von PSA-Tests und unterzieht die Testgruppe einem regelmäßigen, also organisierten PSA-Screening, zeigt sich trotz der überwiegenden Detektion von gut differenzierten Prostatakarzinomen ein messbarer Effekt der Mortalität. Aus diesem Grund tritt dieser Effekt erst relativ spät ein. Der Unterschied wäre vermutlich deutlich größer, wenn die PSA-Kontrollintervalle an den Vorwert angepasst werden würden. Adaptiert aus [14].

ner über 40 Jahre ihren PSA-Wert testen lassen, bei Männern zwischen 65 und 79 Jahren waren es bereits 45 % [9]. Bedauerlich dabei ist, dass die PSA-Wiederholungen vielerorts unabhängig vom Vorwert durchgeführt wurden [10]. Es galt im Verlauf das Dogma, dass erst bei > 4 ng/ml eine Abklärung indiziert sei. Dabei ist der Absolutwert des PSA ins-

besondere in tieferen Bereichen besonders entscheidend: Hier kann der PSA-Wert problemlos zur Risikostratifizierung für die Bildung relevanter Prostatakarzinome benutzt werden, ohne ein zu hohes Risiko einzugehen, ein aggressives Karzinom zu verpassen [11]. Insbesondere bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml im Alter von 55–70 Jahren kann das Ri-

siko für ein aggressives Prostatakarzinom auf den Promillebereich beziffert werden [12]. Damit sind jährliche PSA-Bestimmungen überflüssig; bemerkenswert ist, dass erhebliche 50 % der Männer zwischen 55 und 70 Jahren einen Wert < 1 ng/ml aufweisen. Einige Autoren diskutieren sogar, bei Männern mit PSA-Wert < 1 ng/ml mit 60 Jahren oder höher generell weitere PSA-Tests zu unterlassen [13], da das Risiko, an Metastasen zu erkranken oder zu sterben, vernachlässigbar zu sein scheint. Bei einem sehr hohen Wert, ab 100 ng/ml, liegt der positiv prädiktive Wert dagegen bei praktisch 100 % [14]!

Im Bereich zwischen 3 und 10 ng/ml liegt dagegen eine Art Dilution vor: In diesem Bereich ist es schwierig, ein konkretes Krebsrisiko zu postulieren, da die PSA-Erhöhung sowohl durch einen relevanten Krebs als auch durch benigne Prostatahyperplasie oder Entzündung herrühren kann. In diesem Graubereich empfiehlt sich nach Neubestimmung dann die Anwendung von Online-Risikokalkulatoren. Ist die Drüse gemessen an dem Prostatawert zu klein, sollte eine Abklärung erfolgen. Andernfalls kann eine Neubestimmung in 6 Monaten erfolgen. Glücklicherweise haben die meisten Männer im Vorsorgealter einen Wert < 3 ng/ml [11]. Der PSA-Wert erlaubt damit eine Risikostratifizierung, wie sie z. B. die Mammographie nicht zulässt.

■ Der PSA-Test: Reduktion der Mortalität zu welchen Kosten?

Grundsätzliche Frage: Bringt der regelmäßige PSA-Test tatsächlich einen Benefit zur Reduktion der Mortalität am Prostatakarzinom? Die Antwort lautet: Ja [14, 15]. Bringt der PSA-Test dies bei jedem Mann und jedem Prostatakarzinom? Hier lautet die Antwort: Nein. Eine Reduktion der Mortalität wurde in der weltgrößten PSA-Screeningstudie ab dem 8. Jahr gesehen (Abb. 2). Damit ist eine mindestens ebenso lange Lebenserwartung Voraussetzung. Die nächste klare Aussage muss zum Kollateraleffekt eines jeden Screenings gemacht werden: Sind tatsächlich alle Karzinome, die durch das PSA-Screening diagnostiziert werden, relevant? Klare Antwort: Nein [16]. Wenn man ein jährliches Screening bei Männern zwischen

dem 55. und 67. Lebensjahr veranlasst, wird rund die Hälfte aller Prostatakarzinome überdiagnostiziert. Diesem Wert kann nur entgegen getreten werden, indem:

1. das Kontrollintervall sich bei Werten bis 3 ng/ml am Vorwert orientiert [11, 12],
2. eine Biopsie nur dann durchgeführt wird, wenn sie nach Prüfung indiziert ist (ein alleiniger Schwellenwert von 3 oder 4 ng/ml reicht hier nicht aus!) [17],
3. wirklich nur die Prostatakarzinome therapiert werden, die auch therapiewürdig sind (ansonsten wird man zwangsläufig die Nullhypothese annehmen und einen Fehler 2. Art machen, so wie in der PIVOT-Studie [8]),
4. man jene Männer einem Screening unterzieht, die von ihrer Komorbidität sowie auch ihrer Lebenserwartung mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren, und
5. die gut differenzierten Prostatakarzinome klinisch überwacht werden [7].

■ Kritik am PSA-Wert – berechtigt?

Leider gibt es auch beim PSA-Screening schwarze Schafe. Wie oben erwähnt, ist eine PSA-Screeningstudie in den USA praktisch unmöglich, da ein durchschnittlicher Amerikaner bis dato einen klaren Wunsch nach einem PSA-Wert hat, ganz gleich ob er in der Kontrollgruppe ist oder nicht. Dies hat leider dazu geführt, dass insbesondere eine Studie im *New England Journal of Medicine* für bare Münze genommen wurde mit dem fragwürdigen Ergebnis, ein PSA-Test sei ohne Wirkung auf die Krebsmortalität (die so genannte PLCO-Studie [18]). Die Verwirrung war groß und es benötigte 7 Jahre und eine erneute Studie im *New England of Medicine*, um zu beweisen, dass die

Teilnehmer der Kontrollgruppe zu 90 % ebenfalls regelmäßige PSA-Tests hatten (selbstredend mit anschließender Prostatabiopsie) [19]. Stellen Sie sich vor, 2 Gruppen einer Studie bekommen das gleiche Medikament, doch es zeigt sich kein Unterschied in der Hauptwirkung zwischen den beiden Gruppen, so dass geschlussfolgert wird, das Medikament sei vollkommen wirkungslos! Der genannte PLCO-Trial verglich damit Äpfel mit Äpfeln.

Ein berechtigter Kritikpunkt am PSA-Test sind sicherlich die mit einem Screening assoziierten Überdiagnosen, sofern starr an einem Algorithmus festgehalten wird (starrer Schwellenwert, starres Nachkontrollintervall, starres Therapieschema). Wenn der PSA-Test aber überlegt eingesetzt wird, hilft er, Leben zu retten. Hierfür ist eine enge Kooperation zwischen Hausarzt und Urologen notwendig. Leider passiert in Amerika gerade das Gegenteil: Die Rate an metastasierten Prostatakarzinomen, welche seit Einführung des PSA-Tests zu dem Preis der Überdiagnose stetig gesunken waren, steigen nun wieder an [20, 21].

The pendulum swings back [22]!

Literatur:

1. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015; 137: 2795–802.
2. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954; 68: 603–16.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PF, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–46.
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD004720.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7–30.
7. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 272–7.

8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
9. Drazer MW, Huo D, Schonberg MA, et al. Population-based patterns and predictors of prostate-specific antigen screening among older men in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1736–43.
10. Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013; 63: 419–25.
11. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA pyramid” for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015; 68: 591–7.
12. Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA < 1 ng ml⁻¹ worthwhile? The discussion continues – Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer* 2015; 137: 553–9.
13. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2296.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 207–35.
15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981–90.
16. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.
17. Roobol MJ, van Vugt HA, Loeb S, et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012; 61: 577–83.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310–9.
19. Shoaq JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016; 374: 1795–6.
20. Hu JC, Nanus DM, Sedrakyan A. Increase in prostate cancer metastases at radical prostatectomy in the United States. *Eur Urol* 2017; 71: 147–9.
21. Hu JC, Nguyen P, Mao J, et al. Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol* 2016 [Epub ahead of print].
22. Penson DF. The pendulum of prostate cancer screening. *JAMA* 2015; 314: 2031–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marco Randazzo
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU-Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: marco.randazzo@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

MRI-TRUS-fusionierte Prostatabiopsie

I. S. Keller

■ Zusammenfassung

Dank Fortschritten in der MRI-Technologie können die meisten Prostatakarzinome seit einigen Jahren bildgebend dargestellt werden. Jedoch entspricht bei Weitem nicht jede Prostataveränderung im MRI einem Karzinom und umgekehrt schließt ein unauffälliges MRI ein Prostatakarzinom auch nicht aus. Klinisch signifikante Prostatakarzinome konnten in 5–15 % der Patienten mit blandem Prostata-MRI gefunden werden [1]. Aufgrund dieser Umstände ist und bleibt die Prostatabiopsie zur Sicherung und auch zum Ausschluss eines Karzinoms zwingend. Die Fusion der MRI-Bilder mit dem transrektalen Ultraschall erlaubt das Übertragen der suspekten Prostataareale auf die Ultraschallbilder und somit die Möglichkeit einer gezielten Biopsie der suspekten Läsionen sowie zeitsparend in der gleichen Sitzung die Durchführung einer Systembiopsie der restlichen Prostata.

■ Einleitung

Bisher erfolgte die Prostatabiopsie sonographisch gesteuert durch einen transrektalen Ultraschall (TRUS). Die

Entnahme der Stanzbiopsie erfolgte entweder transrektal durch die Schleimhaut des Enddarms oder perkutan durch die Haut des Perineums. Vorteil der transrektalen Stanzbiopsie ist die problemlose Durchführbarkeit in Lokalanästhesie. Nachteil hingegen ist das Infektionsrisiko von 2 % trotz peri-interventionellen antibiotischen Schutzes aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer Oberflächendesinfektion und ein Risiko von 1 % für eine relevante Blutung v. a. von akzidentell perforierten Hämorrhoidalknoten. Bei der perinealen Biopsie sind diese beiden Risiken deutlich reduziert. Vor allem das deutlich minimierte Infektionsrisiko ist bei den immer häufiger werdenden bakteriellen Resistenzen ein großer Vorteil. Hingegen ist die Lokalanästhesie zur Durchführung einer perinealen Biopsie deutlich schwieriger und oft weniger suffizient. Da jede Bewegung des Patienten während einer Fusionsbiopsie die Fusionsqualität verschlechtert, wird die perineale Fusionsbiopsie standardmäßig in Narkose durchgeführt.

Durch die sonographisch gesteuerte Prostatabiopsie können die einzelnen Stanzbiopsien aus verschiedenen Regio-

nen der Prostata entnommen werden. Wo sich das Prostatakarzinom befindet, kann im Ultraschall aber in den meisten Fällen nicht gesehen werden, weshalb keine „gezielte“ Biopsie erfolgen kann. Aufgrund dessen wird eine so genannte systematische Biopsie entnommen, wobei sich in den letzten Jahren die standardisierte Entnahme von 12 Stanzbiopsien durchgesetzt hat.

■ Das multiparametrische MRI

Dank diverser neuer Sequenzen im MRI können Veränderungen in der Prostata dargestellt werden (Abb. 1), welche zum Teil mit dem Vorliegen von Karzinomherden korrelieren. Die Interpretation dieser Veränderungen ist schwierig, weshalb Bewertungssysteme für die Läsionen in den verschiedenen MRI-Sequenzen etabliert wurden. Durchgesetzt hat sich der PI-RADS-Score („prostate imaging – reporting and data system“), welcher seit Anfang 2016 in der Version 2 (PI-RADSv2) angewendet wird (Tab. 1) [2]. Der PI-RADS-Score reicht von 1–5, meist wird der Score als reine Zahl (z. B. PI-RADS 3) angegeben, manchmal wird aber auch der Score im

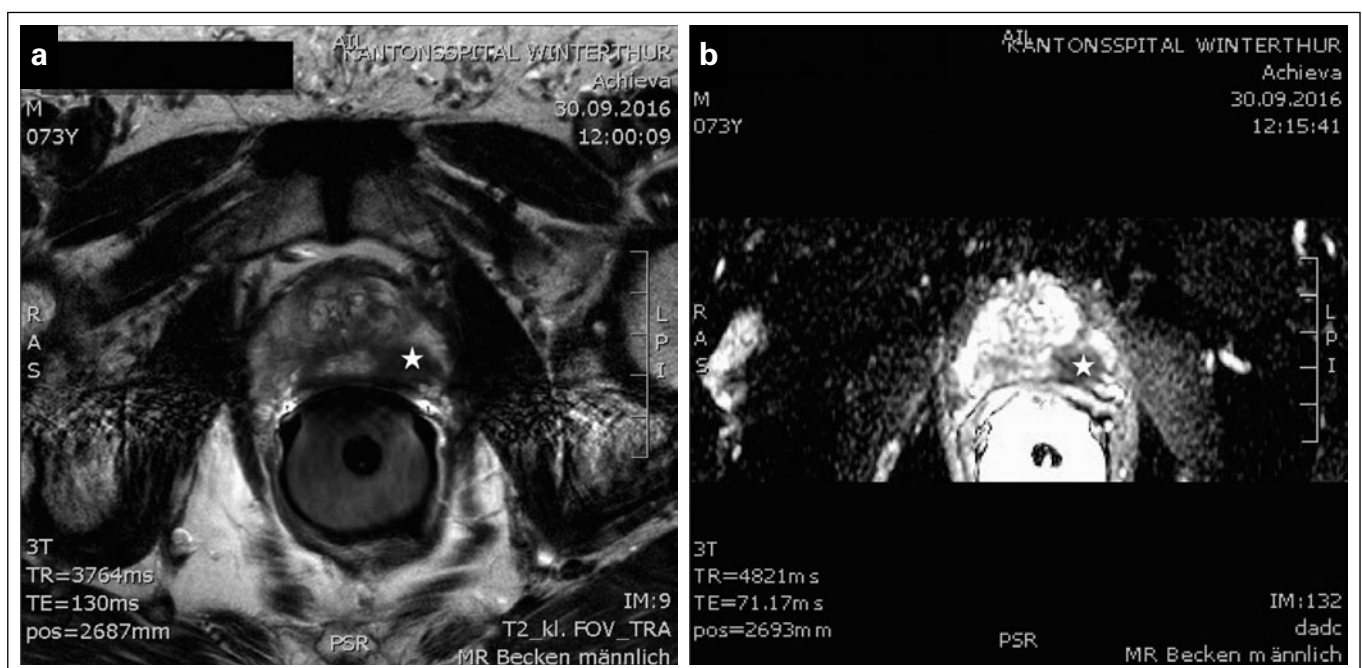


Abbildung 1: (a) T2-gewichtete MRI-Sequenz. (b) ADC-Map der diffusionsgewichteten MRI-Sequenz. Die suspekte Läsion apikal links ist jeweils mit einem weißen Stern markiert und entspricht einer Läsion mit PI-RADS 5. © I. S. Keller, KSW

dien zeigten eine relativ gute Korrelation des PI-RADS-Scores mit dem Vorliegen eines Prostatakarzinoms (Tab. 2 [3, 4]). Jedoch zeigen neuere Studien, dass kleine Prostatakarzinome unter 5 mm Durchmesser auch bei hohem prädominantem Gleason-Pattern und damit klinischer Signifikanz häufiger im MRI verpasst werden (Tab. 3 [5]).

PI-RADS 1	„Very low (clinically significant cancer is highly unlikely to be present)“
PI-RADS 2	„Low (clinically significant cancer is unlikely to be present)“
PI-RADS 3	„Intermediate (the presence of clinically significant cancer is equivocal)“
PI-RADS 4	„High (clinically significant cancer is likely to be present)“
PI-RADS 5	„Very high (clinically significant cancer is highly likely to be present)“

PI-RADS-Score Version 2	Risiko für Prostatakarzinom
PI-RADS 1	0 %
PI-RADS 2	3–13 %
PI-RADS 3	12–19 %
PI-RADS 4	58–78 %
PI-RADS 5	83–86 %

PI-RADS-Score Version 2	Risiko für Prostatakarzinom ≥ 0,5 ml, alle Gleason-Scores	Risiko für Prostatakarzinom < 0,5 ml mit prädominantem Gleason ≥ 7
PI-RADS 1	0,6 %	16,2 %
PI-RADS 2	2,9 %	32,4 %
PI-RADS 3	1,8 %	27,0 %
PI-RADS 4	19,5 %	16,2 %
PI-RADS 5	75,1 %	8,1 %

Bei der Fusionsbiopsie werden die im Vorfeld durchgeführten MRI-Bilder mit Markierung der suspekten Areale mit dem in Echtzeit durchgeführten transrektalen Ultraschall (TRUS) fusioniert. So könnten die MR-tomographisch sichtbaren Veränderungen optisch auf das Live-Ultraschallbild transferiert und die Areale gezielt biopsiert werden (Abb. 2, 3). Die Treffsicherheit bzw. die Fusionsgenauigkeit wurde in mehreren Studien mit 3 mm angegeben [1]. Durch die gezielte Biopsie der suspekten Areale erhöht sich nicht nur die Karzinomdetektionsrate, sondern auch die Genauigkeit des zugrunde liegenden Gleason-Scores [6].

Durch die Fusionstechnik wird der Gleason-Score in 91 % der Fälle korrekt in der Stanzbiopsie erfasst. In der transrektalen Standardbiopsie ohne Fusions-technik wird der Gleason-Score nur in 54 % der Fälle erkannt, in 39 % dieser Fälle zeigt sich bei der radikalen Prostataktomie ein so genanntes Upgrading, also ein höhergradiger Gleason-Score als in der Biopsie erfasst. Die korrekte Gleason-Score-Bestimmung bei der Biopsie ist insbesondere für die Selektion

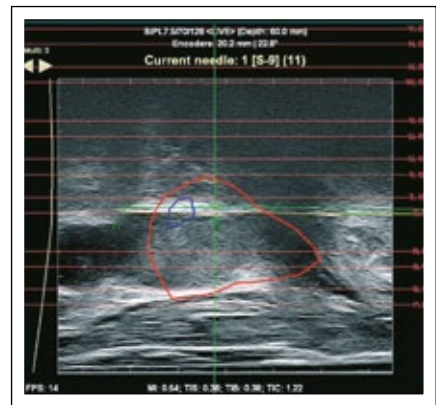


Abbildung 3: Transrektale Sonographie im sagittalen Schnitt mit sichtbarer Biopsienadel exakt in der geplanten Lokalisation (grün). Der Stanzzyylinder liegt in der vom MRI übertragenen, karzinomsuspekten Läsion (blau). © I. S. Keller. KSW

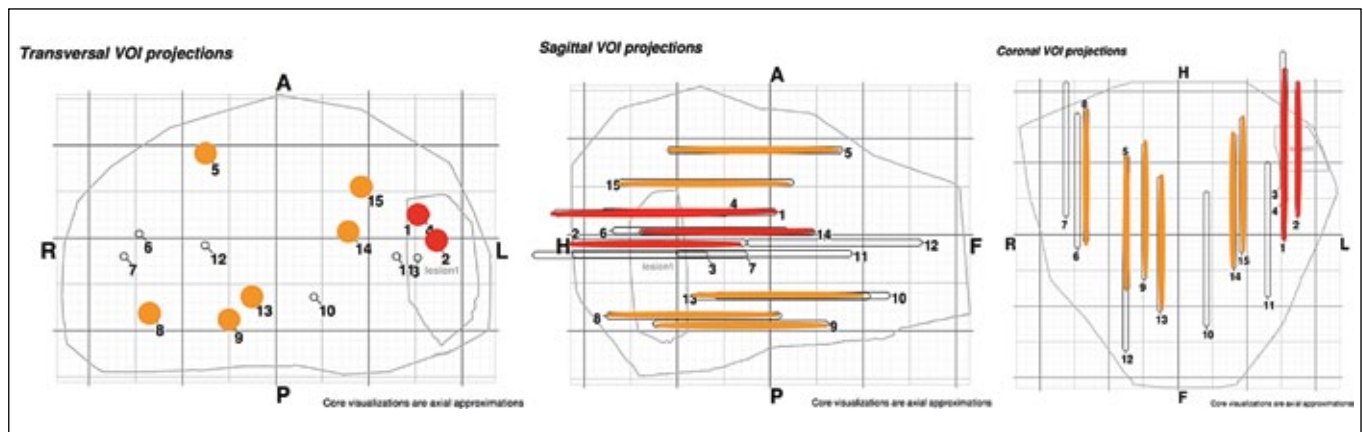


Abbildung 4: Schematische Dokumentation in 3 Ebenen von entnommenen Prostatastanzbiopsien durch die MRI-TRUS-fusionierte, perineale Biopsietechnik. Die grauen Linien entsprechen der Außenkontur der Prostata und dem suspekten Areal vom MRI (lesion1). Die rot markierten Stanzbiopsien in der Läsion enthalten histologisch ein Prostatakarzinom Gleason 4+4=8, ISUP Grad 4, die orange markierten Stanzbiopsien (außerhalb der Läsion, im MRI unauffällig erscheinende Areale) ein Prostatakarzinom Gleason 4+3=7, ISUP Grad 3. R: „right“; L: „left“; A: „anterior“ (ventral); P = „posterior“ (dorsal); H: „head“ (cranial); F = „foot“ (caudal). © I. S. Keller, KSW

von Patienten für die Active Surveillance zentral, da das Risiko für einen Karzinomprogress stark vom Gleason-Score abhängig ist. Um einen Detektionsfehler zu vermeiden, wurden daher früher vor einer Active Surveillance mindestens zwei Standardbiopsien durchgeführt. Wir setzen die fusionierte Prostatabiopsietechnik heute bereits bei allen Patienten mit Karzinomverdacht, bei welchen bei Nachweis eines Karzinoms auch eine kurative Therapie angestrebt würde, primär ein. Dank der besseren diagnostischen Sicherheit der Fusionsbiopsie können die Patienten für eine Active Surveillance somit bereits nach einer Biopsie selektiert werden.

Ein weiterer Vorteil der Fusionsbiopsie ist die Dokumentation der einzelnen Bi-

opsien (Abb. 4). Die Karzinomausdehnung ist damit besser vorstellbar und hilft dem Operateur bei der präoperativen Planung einer radikalen Prostatektomie insbesondere im Hinblick auf eine ein- oder beidseitige Nervenschonung abhängig von der Karzinomlokalisierung.

Literatur:

1. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. J Urol 2016; 196: 1613–8.
2. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016; 69: 16–40.
3. Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, et al. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. BJU Int 2016 [Epub ahead of print].
4. Tan N, Lin W-C, Khoshnoodi P, et al. In-bore 3-T MR-guided transrectal targeted prostate biopsy: Prostate Imaging

Reporting and Data System Version 2-based diagnostic performance for detection of prostate cancer. Radiology 2016 [Epub ahead of print].

5. Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. Eur Radiol 2016; 26: 1606–12.

6. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, et al. Multiparametric magnetic resonance/ultrasound fusion targeted prostate biopsy improves agreement between biopsy and radical prostatectomy Gleason score. Anticancer Research 2016; 36: 4833–40.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Isabelle S. Keller
Oberärztin Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: isabelle.keller@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Bildersalat gemischt – wann welches Imaging?

J. D. Soyka

■ Zusammenfassung

Durch die Einführung der modernen Bildgebungsmethoden hat sich die Diagnostik beim Prostatakarzinom stark gewandelt und nimmt vermehrt auch Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen.

Die MRT (meist mit Endorektalspule) wird für das lokale Staging und Re-Staging sowie zur Biopsieplanung verwendet. Die MRT-Bilder können softwaretechnisch mit der transrektalen Sonographie verknüpft und so zur Navigation bei der Prostatabiopsie verwendet werden. Skelettszintigraphie und SPECT/CT ergänzen das initiale Staging bei erhöhtem Metastasierungsrisiko und werden zum Therapiemonitoring bei bekannten Skelettmetastasen verwendet.

Die CT dient v. a. als Ausweichuntersuchung für das lokale Staging im Falle von Kontraindikationen für eine MRT bzw. als Standarduntersuchung zum Therapiemonitoring bei extraossärer Metastasierung.

Die Cholin-PET/CT ist eine sensitive Methode zur Lokalisation eines serologischen Tumorrezidivs. Bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko kann sie zudem im primären Staging zum Ausschluss von Metastasen verwendet werden. Die PSMA-PET/CT bzw. -PET/MR ist eine neue hochempfindliche „Weiterentwicklung“ der Cholin-PET/CT mit den gleichen Indikationen, aber höherer Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur PET/CT mit Cholin.

■ Einleitung

Die Bildgebung beim Prostatakarzinom ist derzeit stark im Wandel. Verbesserte und neue Methoden haben starken Einfluss auf die prätherapeutische Einschätzung der Patienten, auf die initiale Therapie sowie zunehmend auch auf die therapeutischen Maßnahmen im Rezidivfall.

Ziel dieses Beitrages ist es, einen Überblick über die aktuelle Diagnostik beim Prostatakarzinom zu geben.

■ Bildgebungsmethoden

Das Prostatakarzinom ist in der Schweiz die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache beim Mann. Bis vor Kurzem war die Bildgebung sowohl bei der Erst-diagnose als auch im Rezidivfall durch eine eingeschränkte Detailauflösung im Bereich der Prostata und eine mangelhafte Sensitivität bei der Detektion von Metastasen stark limitiert.

Mit den verbesserten bildgebenden Möglichkeiten hat sich die Diagnostik allerdings stark gewandelt und nimmt nun auch zunehmend Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen.

MRI (Abb. 1)

Bildherstellung mittels starker Magnetfelder. Sehr hoher Weichteilkontrast. Mit Einführung der multiparametrischen Hochfeld-MRT mit dedizier-

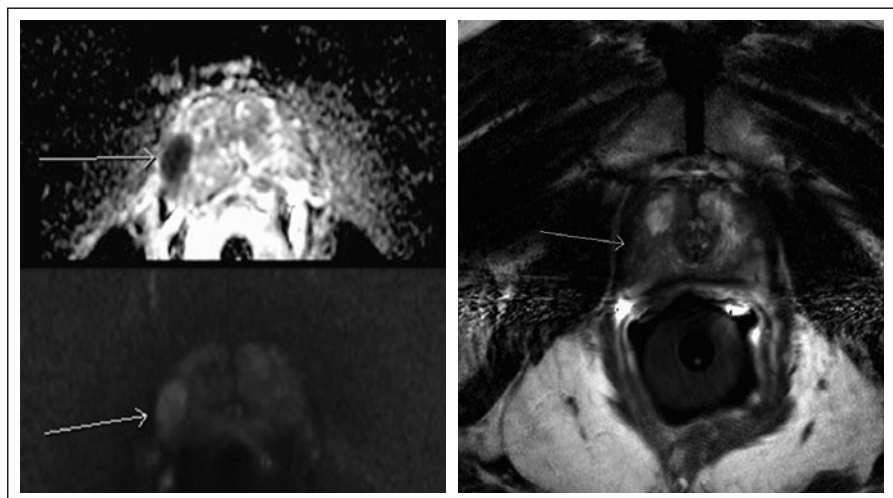


Abbildung 1: MRI – 69-jähriger Patient mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom, Gleason-Score 7, im linken Prostatalappen. Im MRI zudem malignomtypische Läsion (Pfeil) in der peripheren Zone des rechten Prostatalappens (Kategorie PIRADS 5) mit Diffusionsrestriktion: hyperintens (hell) in der Diffusions-Sequenz (links unten) und hypointens (dunkel) in der ADC-Sequenz (links oben). Keine Hinweise auf ein organüberschreitendes Wachstum in der T2-Sequenz (rechts). © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

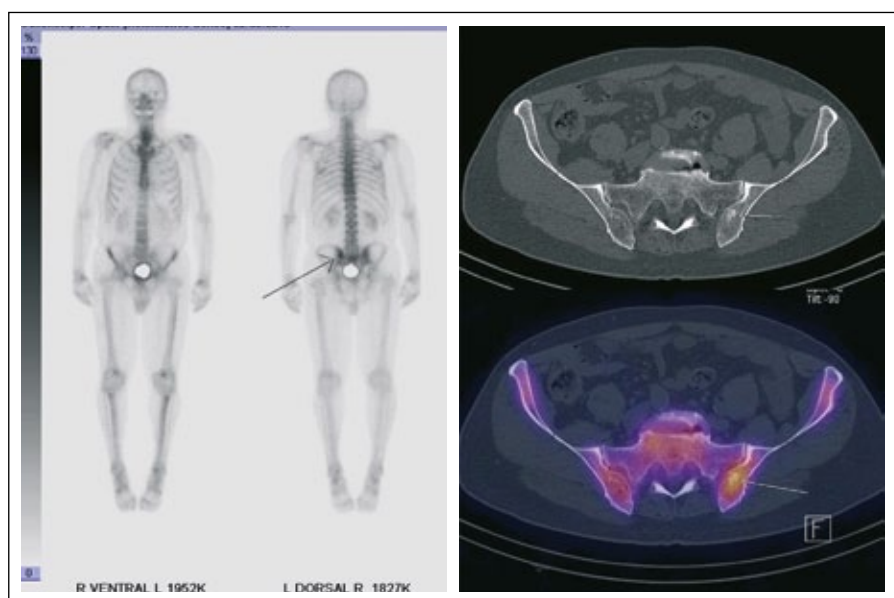


Abbildung 2: SPECT/CT – 73-jähriger Patient mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms cT2 cN0 cM0, Gleason-Score 4+5=9. In der Staging-Skelettszintigraphie (links) metastasensuspекter Hotspot in Projektion auf das linke ISG (Pfeil). Zur Klärung des Befundes Anfertigung einer SPECT/CT. Dort Lokalisation der Läsion im linken Os ilium mit CT-morphologisch typischer Konfiguration für ein benignes Enchondrom (Pfeil). © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

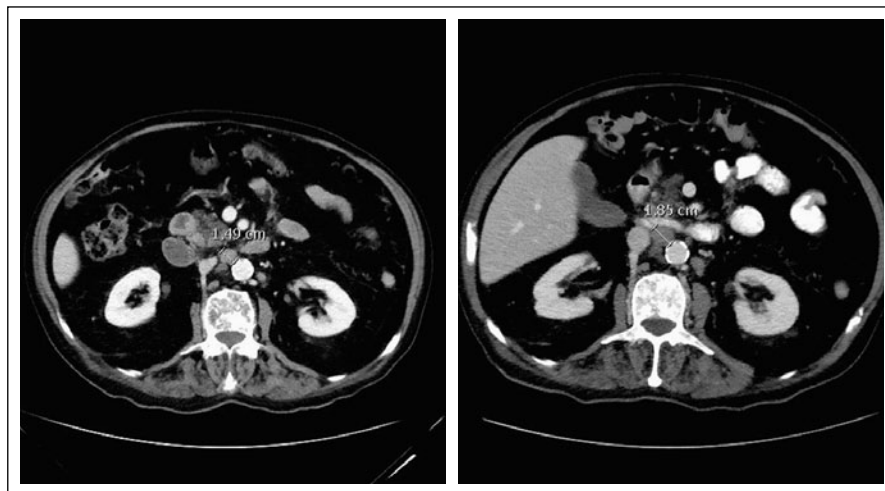


Abbildung 3: CT – 85-jähriger Patient mit primär ossär und lymphatisch metastasiertem Prostatakarzinom (Erstdiagnose vor 5 Jahren) und Anstieg des PSA in der Therapiepause. In der aktuellen CT (rechts) größtenprogredivente Lymphknotenmetastasen retroperitoneal mit exemplarischer Metastase 1,9 cm interaortocaval, in der Voruntersuchung (links) 5 Monate zuvor noch 1,5 cm messend. © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

ten Endorektalspulen und neuen Sequenzen (Diffusion, T2 mit kleinem Gesichtsfeld, Perfusion und Spektroskopie) wurde das lokale Staging revolutioniert. Es ist nun möglich, die Prostata nicht nur bzgl. organüberschreitenden Wachstums zu beurteilen, sondern neu auch einzelne Tumorherde

in der Prostata spezifisch zu visualisieren. Dies hat zunehmend Einfluss auf die weiteren diagnostischen Abläufe. Vermehrt wird bei klinischem Tumorverdacht bzw. bei pathologisch erhöhtem PSA-Wert als Erstes eine Prostata-MRI mit anschließender gezielter Biopsie durchgeführt, statt standardisierter

sonographisch gesteuerter transrektaler Biopsien.

Als nächster Schritt erfolgte die Einführung eines strukturierten Befundungssystems für die Prostata-MRI (PIRADS) zur besseren Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde.

Skelettszintigraphie und SPECT/CT (Abb. 2)

Ein radioaktiv markiertes Bisphosphonat ermöglicht die Beurteilung des Knochenstoffwechsels. Dieser kann mittels planarer Szintigraphiebilder visualisiert werden und bildet so eine sensitive Methode zur Beurteilung ossärer Metastasen. Die SPECT/CT erhöht durch 3-dimensionale Szintigraphiebilder, kombiniert mit einer CT, die Sensitivität und insbesondere auch die Spezifität der Untersuchung tiefgreifend.

Die Skelettszintigraphie ist seit Jahren fester Bestandteil des primären Stagings bei erhöhtem Metastasierungsrisiko. Zudem ist die Skelettszintigraphie eine wertvolle Untersuchung zur Beurteilung der Metastasenaktivität bei bekannter ossärer Metastasierung.

CT (Abb. 3)

Die Computertomographie als 3-dimensionales Röntgenbild stellt eine Alternativuntersuchung für das lokale Staging im Falle von Kontraindikationen für eine MRI dar. Zudem ist sie eine wertvolle Untersuchung zur Beurteilung des Tumorloads bzw. des Therapieansprechens im Falle einer Metastasierung.

¹⁸F-Cholin-PET/CT (Abb. 4)

Die Cholin-PET/CT ist eine Kombination aus 3-dimensionaler Positronenemissionstomographie (mit Cholin als Tracer) und einer CT. Sie stellt eine sensitive Untersuchung zur Beurteilung eines Tumorrezidivs (insb. bei $PSA \geq 2$ ng/ml bzw. bei rascher Verdopplungszeit) nach kurativ intendierter Therapie dar (kassenpflichtig). Beim Primärstaging ist die Untersuchung nur im Falle einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit sinnvoll (nicht kassenpflichtig). Durch die verbesserte Sensitivität wird die Untersuchung zunehmend in den Guidelines abgebildet und nimmt Einfluss auf die therapeutischen Maßnahmen in der Rezidivsituation.

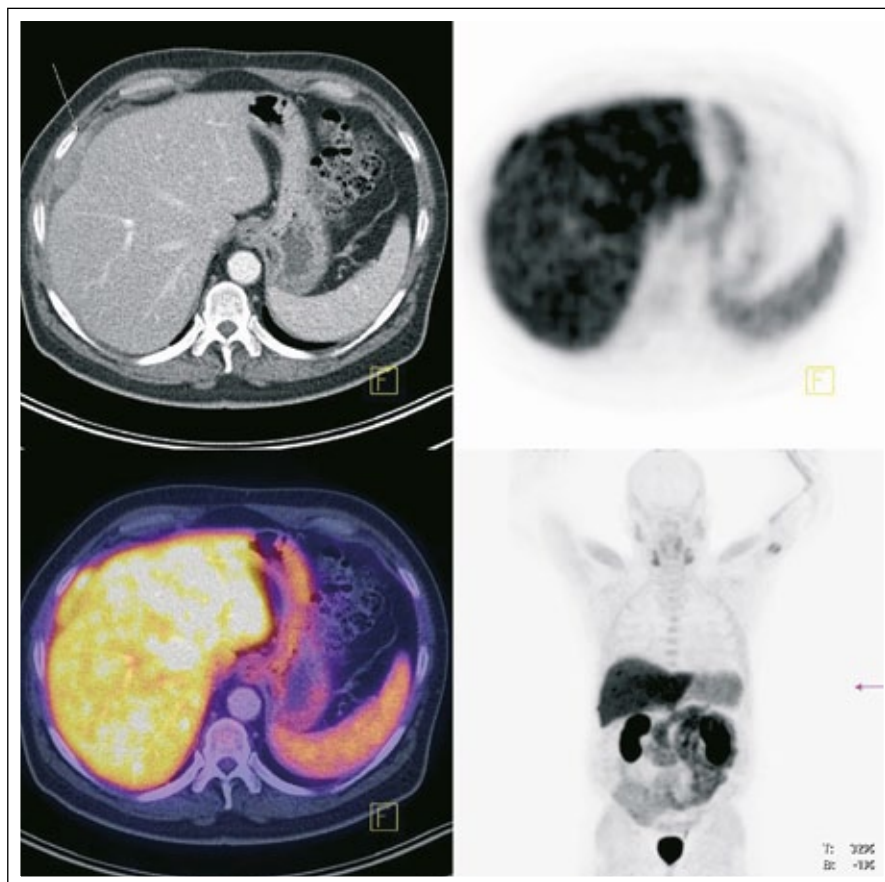


Abbildung 4: ¹⁸F-Cholin – 62-jähriger Patient mit Prostatakarzinom, initial pT3a pN0 M0 G3 L0 V0 R1, Gleason-Score 4+3=7, PSA 5,1 ng/ml. Status nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie vor 5 Jahren. Aktuell PSA-Anstieg auf 39 ng/ml (4 Monate zuvor: 4,7 ng/ml). In der Cholin-PET/CT Nachweis einer Cholin-aktiven peritonealen Weichteilvermehrung perihepatisch. In der anschließend durchgeführten ultraschallgesteuerten Biopsie Nachweis einer Metastasierung des bekannten Prostatakarzinoms. © Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, KSW

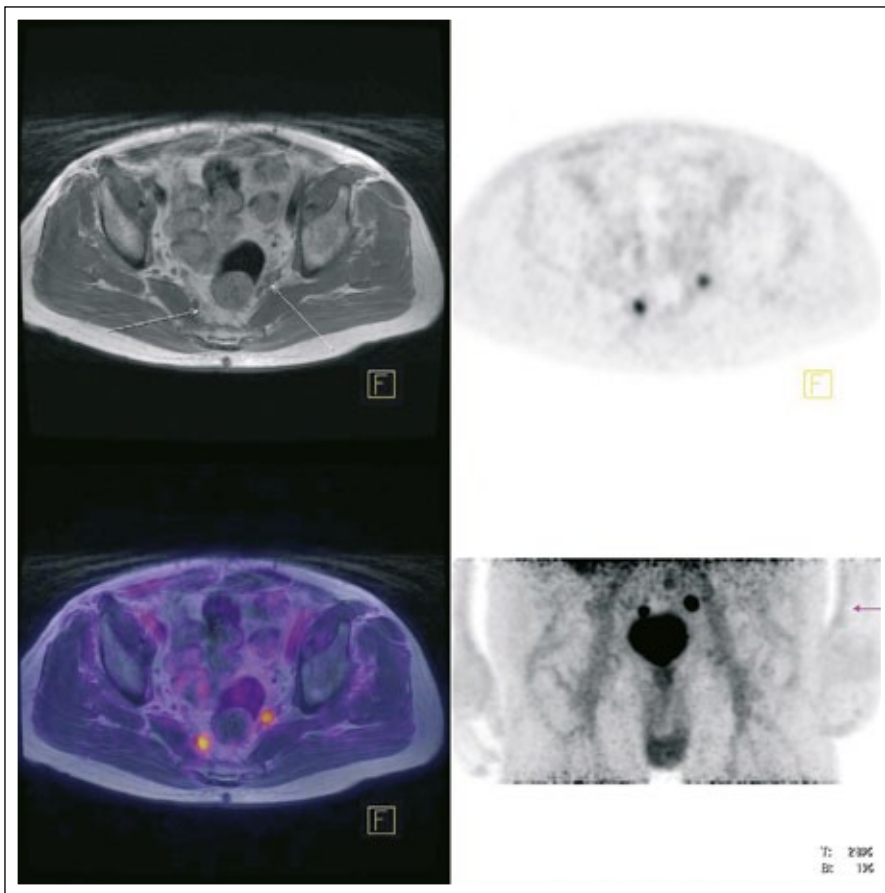


Abbildung 5: ^{68}Ga -PSMA-PET/MR – 60-jähriger Patient mit Prostatakarzinom, initial pT2c, pN0, (0/21), cM0, Gleason-Score 3+4=7, R0. PSA 4,7 ng/ml. Status nach roboterassistierter radikaler Prostatektomie vor 9 Jahren. Status nach perkutaner Prostatalogennachbestrahlung mit 72 Gy vor 6 Jahren wegen PSA-Anstiegs auf 0,3 ng/ml. Aktuell erneuter PSA-Anstieg auf 0,15 ng/ml. In der durchgeführten PSMA-PET/MR Nachweis von 2 PSMA-aktiven Lymphknoten präsakral im kleinen Becken. In der durchgeführten roboterassistierten Salvage-Lymphadenektomie Bestätigung von 2 Lymphknotenmetastasen des bekannten Prostatakarzinoms. © Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsspital Zürich

^{68}Ga -PSMA-PET/CT bzw. -PET/MR (Abb. 5)

„Weiterentwicklung“ der Cholin-PET/CT. Neue hochsensitive und sehr spezifische Untersuchung (ca. 10× höhe-

re Sensitivität im Vergleich zur Cholin-PET/CT). Die PSMA-PET kann sowohl mit einer CT- als auch mit einer MR-Untersuchung kombiniert werden. Ab 2017 wird die PSMA-PET/CT in der

Schweiz bei Patienten mit einem serologischen Tumorrezidiv durch die Krankenkassen vergütet.

Schlussfolgerung

Mithilfe der neuen Bildgebungsmethoden befinden sich die Diagnostik und die Therapie des Prostatakarzinoms im Umbruch. Im primären Staging dank der hochauflösenden MRT und insbesondere auch in der Rezidivsituation mit Cholin-PET/CT und PSMA-PET/CT stehen potente Untersuchungen zur Verfügung, welche gezieltere und frühere Behandlungen ermöglichen.

Weiterführende Literatur:

Bundesamt für Statistik, Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung, Schweizer Kinderkrebsregister (Hrsg). Schweizerischer Krebsbericht 2015. Bundesamt für Statistik, Neuchâtel, 2016.

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2015. European Association of Urology, 2015.

National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer, Version 1.2017 – December 16, 2016. NCCN.org

Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v69–77.

Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of ^{68}Ga -PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. J Nucl Med 2016; 57: 1713–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jan David Soyka

Leitender Arzt Institut für Radiologie & Nuklearmedizin

Kantonsspital Winterthur

CH-8401 Winterthur

E-Mail: jan.soyka@ksw.ch

www.ksw.ch/radiologie

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

C. Padevit

■ Einleitung

Zur Behandlung eines organbegrenzten Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms werden aktuell in den EAU-Guidelines und in den deutschen S3-Leitlinien die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiotherapie, die Brachytherapie und die aktive Überwachung (Active Surveillance [AS]) empfohlen [1, 2].

Die fokale Therapie mit HIFU kann hier eine Alternative darstellen. Seit über 20 Jahren wird HIFU zur Behandlung von Prostatakarzinomen angewendet. Früher waren Kompletbehandlungen der Prostata nötig, heute kann durch exakte Diagnostik mittels multiparametrischem MRI und der nachfolgenden Prostatabiopsie per Hemiablation oder fokal behandelt werden (Abb. 1). Dabei werden

gezielt und ausschließlich die tumortragenden Anteile in der Prostata eliminiert. Der Organerhalt sowie die Reduktion von Nebenwirkungen (Schonung des Sphinkterapparats, der Gefäßnervenbündel und des Rektums), die eine radikale Therapie zur Folge hätten, sind das erklärte Ziel einer fokalen Therapie.

Für Patienten, die wegen starker psychosozialer Belastung eine AS frühzeitig abbrechen, um eine definitive Therapie anzustreben, kann die organerhaltende HIFU-Therapie eine dankbare Erweiterung des Therapiespektrums darstellen und als Mittelweg zwischen AS und radikalen Therapieoptionen einen wichtigen Platz einnehmen.

■ Technische Grundlagen und Behandlungsablauf

Durch eine Linse werden die Ultraschallwellen gebündelt und auf einen sehr kleinen Brennpunkt mit Temperaturen bis zu 90° C fokussiert. Dadurch wird das Tumorgewebe millimetergenau erhitzt und zerstört. Die Gewebeablation erfolgt durch thermische und mechanische Effekte. Die thermische Destruktion von Tumorgewebe erfolgt durch Absorption der Ultraschallwellen im Gewebe (Erwärmung auf bis zu 90° C). Der mechanische Effekt ist bedingt durch den Unterdruck, der durch die Schallwellen entsteht (Wechselwirkung von Wasser im Gewebe und den Ultraschallwellen) und so zur Ausbildung einer Kavitation führt. Durch beide Effekte entstehen Koagulationsnekrosen.

Während der Behandlung liegt der Patient in Rechtsseitenlage in Allgemeinnarkose, die Harnblase ist mit einem Dauerkatheter drainiert. Die Sonde wird rektal eingeführt (Abb. 2). Sie umfasst den Behandlungsschallkopf (3 MHz) und den Diagnostikschallkopf (7,5 MHz). Der Diagnostikschallkopf erzeugt ein virtuelles 3D-Modell der Prostata. Die multiparametrischen MRI-Bilder, die als Grundlage der zuvor erfolgten perinealen Fusionsbiopsie angefertigt wurden, können nun eingelesen und mit dem Live-3D-Ultraschallbild fusioniert werden. Die markierten Läsionen werden nun schrittweise computergesteuert behandelt. Dabei erfolgt eine automatische Berechnung der Energiedosis. Während der ganzen Behandlung ist der Schallkopf von einer Kühlflüssigkeit umgeben, um das Rektum zu schützen. Über Bewegungsdetektoren wird kontinuierlich eine Lagekontrolle durchgeführt. Nach der Therapiesitzung kann eine direkte Erfolgskontrolle mittels Kontrastmittelsonographie durchgeführt und falls notwendig und gewünscht nachbehandelt werden (Abb. 3).



Abbildung 1: Im MRI gut erkennbare, 1 cm durchmessende hypointense Läsion, histologisch einem Prostatakarzinom mit Gleason-Score 3+3 an der Basis peripher rechts entsprechend. Status nach transurethraler Prostataresektion. © Klinik für Urologie, KSW

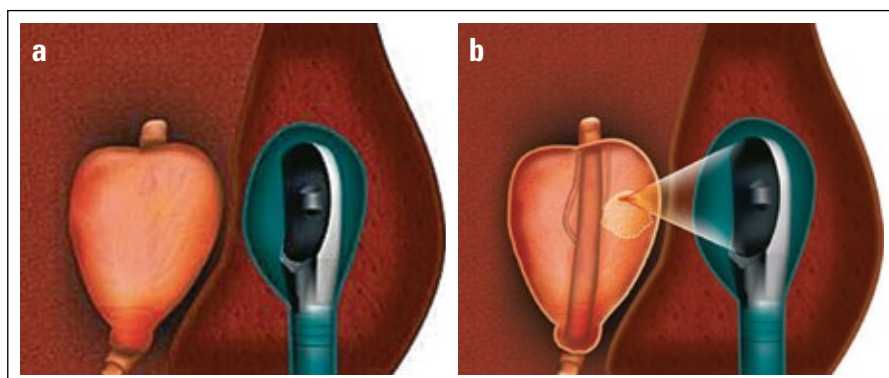


Abbildung 2: (a) Rektale Lage der HIFU-Behandlungssonde. (b) Applikation von hochintensiven fokussierten Ultraschallwellen. © EDAP TMS GmbH, mit freundlicher Genehmigung.

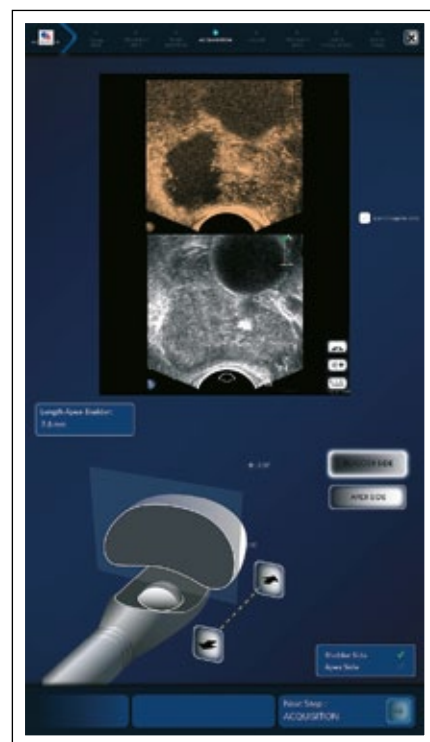


Abbildung 3: Sonographische Darstellung des behandelten, devaskularisierten Areals mit Kontrastmittel. © EDAP TMS GmbH, mit freundlicher Genehmigung.

■ HIFU als fokale Therapie

Im Gegensatz zur Strahlentherapie muss bei der HIFU keine Gesamtdosis berücksichtigt werden, die Behandlung ist somit mindestens theoretisch mehrfach wiederholbar. Ganzer et al. berichten in einer Serie von 538 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 8,1 Jahren über ein tumorspezifisches Überleben von 96,2 % bei „Intermediate-risk“-Tumoren. Häufigste Nebenwirkung bei dieser „Whole-gland“-Behandlung war das Auftreten einer narbigen Blasenhalstenose bei 28,3 % der Patienten, Urininkontinenz bei 17 % und erektile Dysfunktion bei rund 35 % (GV möglich mit oder ohne PDE5-Inhibitor), zudem 0,7 % Fistelbildung rektourethral [3]. Die Größenordnung der Nebenwirkungen nach Behandlung der ganzen Drüse konnten Dickinson et al. kürzlich bestätigen [4].

Die einfachste Form der fokalen Behandlung mittels HIFU ist die Hemiablation der Prostata mit Schonung des neurovaskulären Bündels auf der Gegenseite. Die Potenzrate liegt beim Patientenkollektiv von Van Velthoven et al. bei rund 75 %, eine Inkontinenz lag postinterventionell nicht vor [5].

Die Indextumorthese geht davon aus, dass die Prognose vom größten Tumor-

fokus bestimmt wird, da nur dieser das Potenzial zur Metastasierung hat [6]. Begleitende, kleine Tumorherde werden als nicht signifikante Tumoren angesehen (Volumen < 0,5 ml) und müssen nicht zwingend mitbehandelt werden. Multifokalität, wie sie in 50–80 % der Prostatakarzinome vorliegt, ist keine Kontraindikation für eine fokale HIFU-Therapie, solange die Indexläsion sicher diagnostiziert und therapiert werden kann [7–9]. Das Nebenwirkungsspektrum ist bei Beschränkung auf die Indexläsion erwartungsgemäß tiefer als bei einer Hemiablation. Die Inkontinenz lag bei Ahmed et al. bei 8 %, die erektile Dysfunktion bei 23 %. Bei 85,7 % konnte 12 Monate nach erfolgter fokaler HIFU-Behandlung kein Tumor mehr nachgewiesen werden [9].

■ Zusammenfassung

Die HIFU gilt als reifste alternative Technik zur Behandlung eines Prostatakarzinoms. Der Wunsch nach einer organerhaltenden und nebenwirkungsarmen Behandlung im Vergleich zu den etablierten Standardtherapien inkl. aktiver Überwachung für Patienten mit einem niedrig oder früh intermediären Risiko und „Low-volume“-Prostatakarzinom ist zweifelsohne groß. Für einen Teil dieser Patienten kann die fokale HIFU eine Alternative darstellen.

Literatur:

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–37.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. DKG, DKH, AWMF, 2014.
3. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: 322–9.
4. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016; 70: 668–74.
5. Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, et al. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study. *Prostate Cancer* 2014; 2014: 756189.
6. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; 123: 4918–22.
7. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: Review. *Urology* 2007; 70: S3–S8.
8. Ahmed HU, Arya M, Freeman A, et al. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol* 2012; 13: e509–17.
9. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study. *Eur Urol* 2015; 68: 927–36.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christian Padevit
Stv. Chefarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: christian.padevit@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Radikale Prostatektomie

H. John

■ Einleitung

Die radikale Prostatektomie hat das Ziel, das Prostatakarzinom operativ zu heilen unter Erhaltung der Harnkontinenz und falls möglich der erektilen Funktion. Eine obere Alterslimite zur Indikation *per se* besteht nicht, doch sollten die Komorbiditäten noch eine Lebenserwartung von 10 Jahren ermöglichen [1].

Die radikale Prostatektomie ist die einzige Therapieoption, die einen Vorteil bezüglich krebspezifischen und totalen Überlebens im Vergleich mit einem konservativen Vorgehen gezeigt hat [2], wie auch eine aktive kurative Therapie mit radikaler Prostatektomie oder eine Radiotherapie die Progressionsraten und Metastasierung im Langzeitverlauf wesentlich senken [3]. Den größten Überlebensvorteil nach radikaler Prostatektomie haben jüngere Männer unter 65 Jahre und Männer mit „Intermediate-risk“-Karzinomen. Das krebspezifische Überleben bei „Low-risk“- und „Intermediate-risk“-Karzinomen nach radikaler Prostatektomie liegt nach 10 Jahren bei 90–100 % und bei 85–94 % nach 18 Jahren [4].

■ Offene, laparoskopische und roboterassistierte radikale Prostatektomie

Die retropubische und die perineale Prostatektomie erfolgen durch offenchirurgische Zugänge. Die roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomie hat in den USA die offene retropubische Technik abgelöst und ist zum Goldstandard geworden (Abb. 1). Auch in Europa ist diese Entwicklung zu beobachten. Kürzere Operationszeiten, kleinerer Blutverlust und Transfusionsraten [5], verbunden mit weniger Komplikationen und kürzeren Hospitalisationszeiten, sind akzeptiert und erklären die Entwicklung von der offenen Prostatektomie hin zur laparoskopischen roboterassistierten Operationstechnik [6]. Auch im eigenen Patientengut haben wir die perioperativen Vorteile der minimalinvasiven Technik zeigen können (Tab. 1).

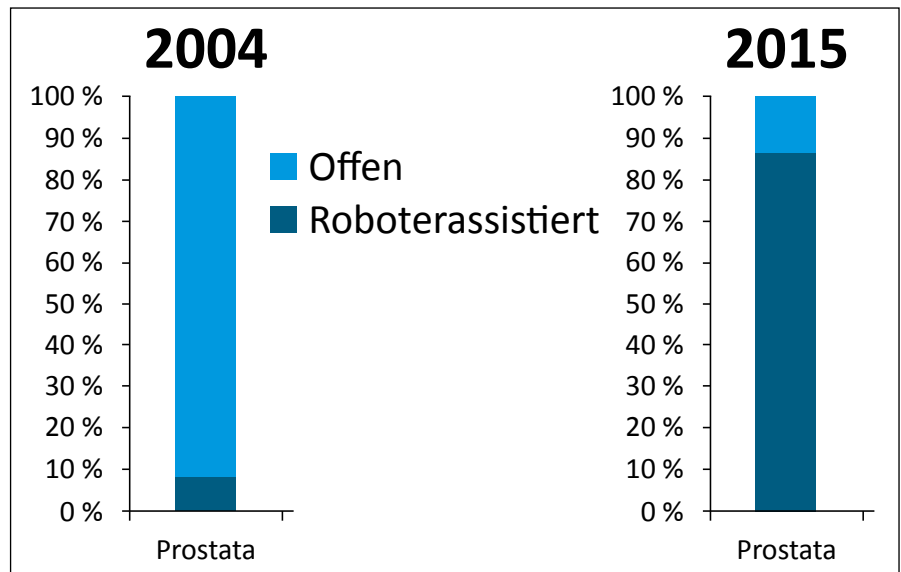


Abbildung 1: Verhältnis der offenen versus roboterassistierten radikalen Prostatektomien in den USA im Jahre 2004 und 2015. Daten: ISI estimates and third party data. Intuitive Surgical, 2016.

Historisch wurde die technische Entwicklung von einem französischen Karikaturisten 1914 bereits visionär erahnt, der sich einen Operationssaal im Jahre 2000 schon robotisch ausgestattet vorstellte (Abb. 2). Die offenchirurgische Operationstechnik scheint bald der Vergangenheit anzugehören.

Das funktionelle Outcome hängt wesentlich von der Erfahrung des Operateurs und des Teams ab. Zentren mit großer Erfahrung und Fallzahlen erzielen bessere tumorfreie Resektatländer und auch funktionelle Resultate. Die ro-

boterassistierte radikale Prostatektomie zeigt jedoch bessere Kontinenz- und Potenzergebnisse im Vergleich zur offenchirurgischen Technik in uniinstitutionellen Vergleichen [7, 8], wie auch erhoben über eine Metaanalyse [9, 10]. Der Shift der Patienten zu Zentren mit großen Fallzahlen ist im Ausland wie auch in der Schweiz zu beobachten [11]. Die Gesundheitspolitik und die Gesundheitsökonomie möchten minimale Fallzahlen pro Operateur einführen. Die roboterassistierte Technologie hat es geschafft, komplexe ablative und rekonstruktive offene Eingriffe mit den

Tabelle 1: Perioperative Resultate von offener versus roboterassistierter Technik bei 534 radikalen Prostatektomien (uniinstitutionell, Kantonsspital Winterthur 2000–2012). * $p < 0,05$.

Patienten (n = 532)	Offen (n = 264)	Roboterassistiert (n = 268)
Beobachtungszeitraum	2000–09	2009–12
Alter [Jahre]	64	65
PSA prä OP [ng/ml]	10,4	8,3
Path. Tumorstadium	185 × pT2 70 × pT3 9 × pT4	212 × pT2 53 × pT3 1 × pT4
Gleason-Score	70 × = 6 123 × = 7 71 × > 8	70 × = 6 158 × = 7 40 × > 8
Operationszeit [min.]*	225	203
Blutverlust [ml]*	1400	280
Transfusionsrate [%]*	24	2
Anastomosen Leckage [%]*	21	5
Hospitalisationszeit [d]*	13	8,3

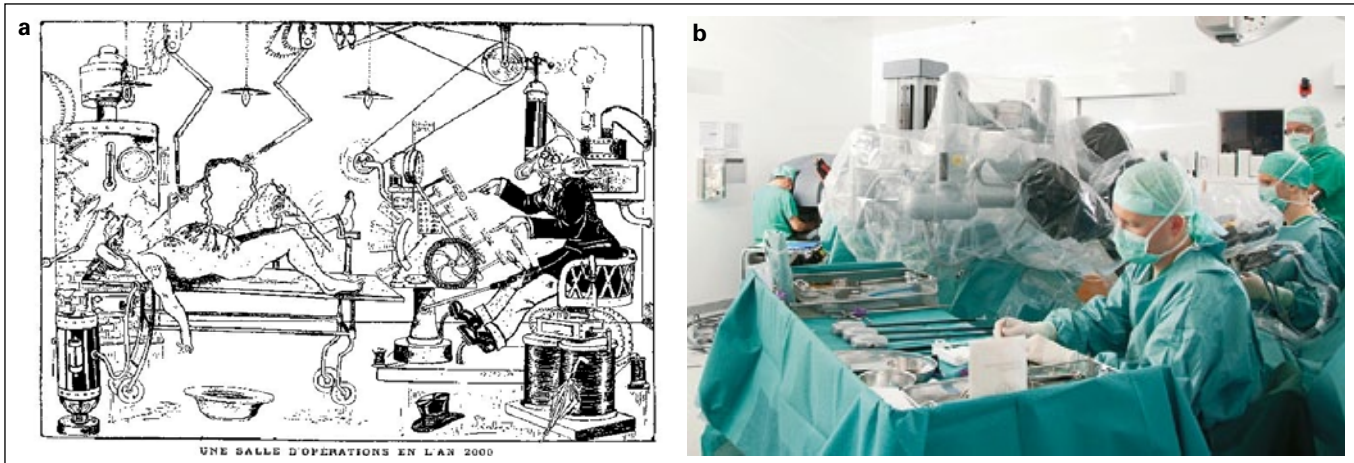


Abbildung 2: (a) Une salle d'opérations en l'an 2000; französische Karrikatur von 1914 und (b) robotisch ausgestatteter Operationssaal heute. © Klinik für Urologie, KSW

Vorteilen in die minimalinvasive Chirurgie überzuführen.

■ „Low-risk“-Karzinome

Unter „Low-risk“-Karzinomen werden cT1–2a-Tumoren mit PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score < 7 bezeichnet. Die therapeutische Entscheidung, eine radikale Prostatektomie durchzuführen, soll von der Progressionswahrscheinlichkeit, funktionellen Nebenwirkungen und dem Überlebensvorteil abhängig gemacht werden. Eine pelvine Lymphadenektomie ist beim „Low-risk“-Karzinom nicht nötig, da die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung unter 5 % liegt [12]. Eine bilaterale Schonung der neurovaskulären Bündel zum Erhalt der Kontinenz und Potenz sollte angestrebt werden. Dabei sind Kontinenzzahlen über 95 % ohne Einlagen und Penetrationsraten von 70–75 % erreichbar [13]. Die Schonung der Samenblasenspitzen dient zum möglichst großen Erhalt des viszero-pelvinen Nervensystems durch Verhinderung von Traktion und Stromapplikation [14]. Patienten mit klinisch insignifikanten Tumoren sollen der aktiven Überwachung („Active Surveillance“) zugeführt werden, unter Verzicht auch einer fokalen oder palliativen Therapie. Risikokalkulatoren können die Therapieentscheidung unterstützen.

■ „Intermediate-risk“-Karzinome

Unter „Intermediate“- bzw. „Median-risk“-Karzinomen werden cT2b-Tumoren mit PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score = 7 bezeichnet. Klinisch organbegrenzte palpable und radiologisch

sichtbare Tumoren zeigen in der Regel eine Progressionstendenz und sollten kurativ angegangen werden. Unbehandelt zeigen diese Tumoren eine 10-Jahres-Mortalität von 13 % [15]. Da die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls zwischen 4 % und 20 % liegt, soll in diesen Fällen eine extendierte Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die Nervenschonung soll risikoadaptiert durchgeführt werden, wobei das multiparametrische MRI der Prostata mit Tumorlokalisation die Operationsplanung unterstützt.

■ „High-risk“- und lokal fortgeschrittene Karzinome

Unter „High-risk“-Karzinomen werden mindestens cT2c-Tumoren mit PSA 10–20 ng/ml oder Gleason-Score > 7 bezeichnet. Oft werden multimodale Behandlungskonzepte durchgeführt und in den Tumorboards vor- und nachbesprochen. Besteht klinisch eine kurative Behandlungsmöglichkeit, ergibt die radikale Prostatektomie bei Gleason-8–10-Tumoren ein gutes krebsspezifisches 10-Jahres-Überleben zwischen 84 % und 88 %; bei PSA > 20 ng/ml 83–91 % [16, 17]. Die radikale Prostatektomie bei cT3-Tumoren ist in Diskussion, da diese Eingriffe mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von tumorpositiven Resektionsrändern, Lymphknotenmetastasen und PSA-Relaps einhergehen. Andererseits können mit einer rechtzeitigen Prostatektomie eine gute lokale Tumorkontrolle und eine spätere lokale Infiltration in Blasenboden und Rektumvorderwand verhindert werden. Diese Eingriffe verlangen große Operationserfahrung und eine grö-

ßere Morbidität muss vermieden werden. In multimodalen Therapiekonzepten werden eine Salvage-Radiotherapie und/oder eine Hormonablation eingeschlossen. Späte Salvage-Zystektomien bei Blasenbodeninfiltrationen oder Deszendostomien bei Rektumvorderwandinfiltrationen sollten durch eine rechtzeitige Patientenselektion auch für zytoreduktive Lokaltherapien vermieden werden.

■ Technische Entwicklungen der radikalen Prostatektomie

Nervenschonung

Zur funktionellen Optimierung bei der radikalen Prostatektomie ist Schonung der neurovaskulären Bündel wichtig und kann bei klinisch organbegrenztem Prostatakarzinom in der Regel durchgeführt werden (Abb. 3). In den letzten Jahren haben die „Low-risk“-Karzinome dank der Karzinom-Früherkennung zugenommen und insbesondere sind die betroffenen Männer jünger geworden. Dadurch stieg der damit verbundene Wunsch nach Erhalt der sexuellen Aktivität. Weiterhin wird empfohlen, bei cT2c- oder cT3-Tumoren oder bei Gleason-Scores > 7 auf eine Nervenschonung zu verzichten [18]. Heute unterstützt die MRI-Bildgebung die Entscheidung für eine Nervenschonung wesentlich [19]. Intraoperativ kann je nach Verfügbarkeit auch eine Schnellschnittuntersuchung der Prostata kapsel erfolgen und anschließend das Bündel je nach Ergebnis erhalten oder reseziert werden. Der früh postoperative Einsatz von Phosphodiesterasehemmern bleibt kontrovers.

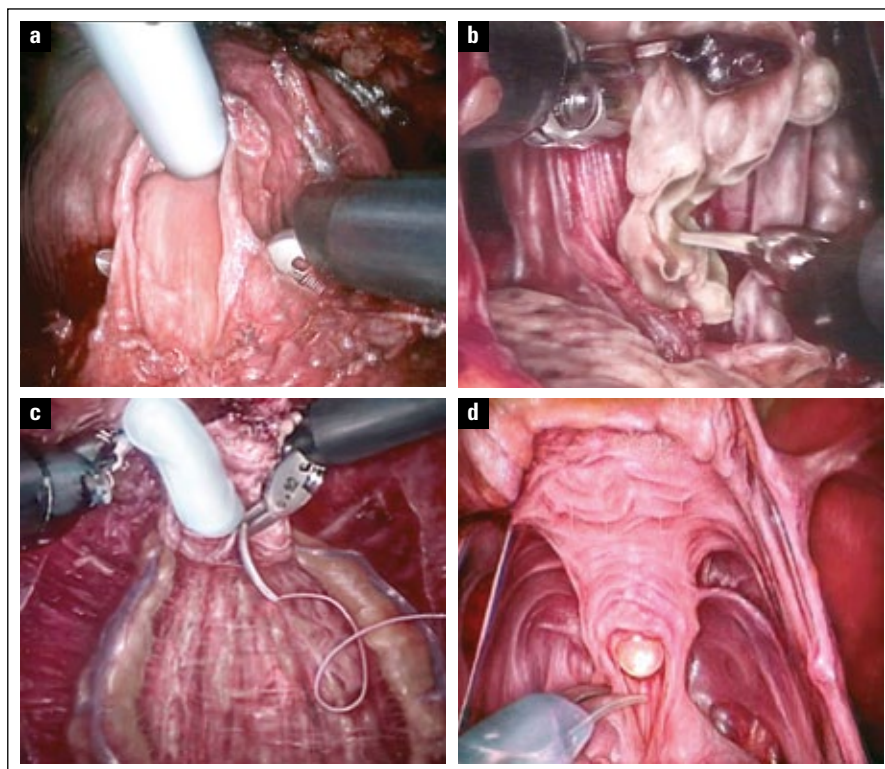


Abbildung 3: Funktionelle operative Optimierung: (a) Schonung von Blasen Hals zur Frühkontinenz, (b) der Samenblasen und (c) der neurovaskulären Bündel sowie (d) Belassen eines langen Urethrastumpfes. © Klinik für Urologie, KSW

Samenblasenspitzenschonung

Das Konzept, die Samenblasenspitzen zur maximalen Nervenschonung zu belassen [14], haben einige Zentren aufgenommen. Eine prospektive randomisierte Studie diesbezüglich existiert aber nicht. Der Erhalt der Samenblasenspitze unter Belassen von 1 cm Samenblasenlänge ab Prostatabasis ist onkologisch problemlos, auch wenn die Samenblasenspitze immunhistochemisch nachweisbar PSA exprimiert [20]. Symptomatische Mukozelen sind nicht beschrieben.

Nervenersatz

Verschiedene Ansätze zum Ersatz des neurovaskulären Bündels mit autologen Transplantaten von N. suralis wurden mit unterschiedlichen Resultaten durchgeführt. Bisher konnte ein funktioneller Benefit nicht konklusiv gezeigt werden [21]. Prospektive Serien mit einem Allograft Avance® (AxoGen Inc., Alachua, USA) zur Überbrückung der peripheren Diskontinuität und strukturellen Unterstützung der Axonregeneration sind noch nicht abgeschlossen [22].

Partielle Prostatektomie

Die Möglichkeit der anterioren partiellen Prostatektomie bei isolierten apikalen Prostatakarzinomen, die bildgebend

diagnostiziert sind, werden klinisch experimentell untersucht – wie auch alternative fokale Therapieoptionen. Selbstverständlich müssen auch hier onkologische Signifikanz und Progressionsrisiko stratifiziert abgewogen werden, nebst einer funktionellen und onkologischen Verlaufsbeobachtung.

Sekundäre Lymphadenektomie, Salvage-Lymphadenektomie

Dank der neu verfügbaren Bildgebung des PSMA-PET-CT zur Detektion von isolierten solitären Lymphknotenmetastasen bereits ab einem PSA von 0,5 ng/ml und der laparoskopisch roboterassistierten Technologie hat die sekundäre Lymphadenektomie seit kurzer Zeit in individuellen Behandlungskonzepten eine gewisse Bedeutung erhalten. Daten, ob das krebsspezifische Überleben verbessert werden kann, fehlen [23].

Zusammenfassung

Patienten mit „Low“- und „Intermediate-risk“-Prostatakarzinom und Lebenserwartung über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie angeboten werden. Falls onkologisch möglich, müssen eine

aktive Überwachung und Radiotherapie als Alternativen diskutiert werden. Das multiparametrische MRI kann eine nervenschonende Operationstechnik auch beim „Intermediate“- und „High-risk“-Prostatakarzinom ermöglichen. In selektierten Fällen können auch lokal fortgeschrittene Fälle (cT3a oder T3–4/N1) in einem multimodalen Setting von einer radikalen Prostatektomie profitieren. Eine neoadjuvante Hormontherapie ist nicht indiziert vor radikaler Prostatektomie, eine adjuvante Hormontherapie ist der Standard bei einer pN⁺-Situation.

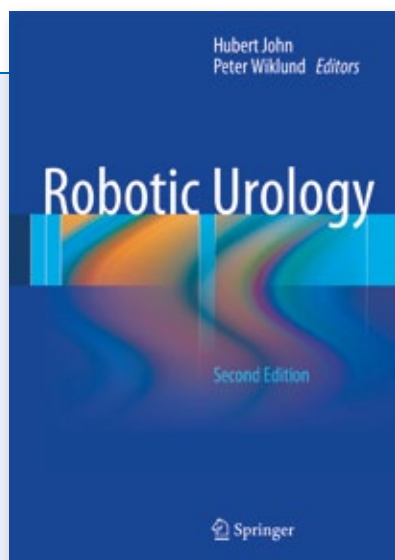
Interdisziplinäre Tumorboards sind vor allem bei multimodalen Therapiestrategien hilfreich. Technisch hat sich in den letzten Jahren die laparoskopische roboterassistierte radikale Prostatektomie durchgesetzt mit den Vorteilen einer geringen Morbidität und guten funktionellen Ergebnissen.

Literatur:

1. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1335–41.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932–42.
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24.
4. Mottet N, Bellmunt E, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2016. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
5. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, et al. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic-assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2006; 67: 360–3.
6. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016; 388: 1057–66.
7. Menon M, Tewari A, Baize B, et al. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002; 60: 864–8.
8. Tewari A, Srivastava A, Menon M; Members of the VIP Team. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003; 92: 205–10.
9. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 418–30.
10. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405–17.
11. Trinh QD, Bjartell A, Freedland SJ, et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013; 64: 786–98.
12. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61: 480–7.

13. Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110: 1951–8.
14. John H, Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology* 2000; 55: 820–4.
15. Rider JR, Sandin F, Andren O, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63: 88–96.
16. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58: 1–7; discussion 10–1.
17. Yossepowitch O, Eggner SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 950–9.
18. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 133–9.
19. Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, et al. Use of multiparametric MR with neurovascular bundle evaluation to optimize the oncological and functional management of patients considered for nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2012; 9: 2157–66.
20. John H, Hauri D, Maake C. The effect of seminal vesicle-sparing radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen level. *BJU Int* 2003; 92: 920–3.
21. Davis JW, Chang DW, Chevray P, et al. Randomized phase II trial evaluation of erectile function after attempted unilateral cavernous nerve-sparing retropubic radical prostatectomy with versus without unilateral sural nerve grafting for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1135–43.
22. Vollmer C, Horstmann M, Padevit C, et al. Nerve grafting with an allograft during radical prostatectomy: Prospective, randomized, blinded study. *Eur Urol Suppl* 2012; 11: e344.
23. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1410–7.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Hubert John
Chefarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: hubert.john@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie



H. John, P. Wiklund, Kantonsspital Winterthur, Switzerland, and Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (Eds.)

Robotic Urology

- Updated second edition covering all oncologic and reconstructive procedures in urologic surgery that are performed with robotic assistance
- Detailed, step-by-step guidance on the performance of each operation
- Numerous high-quality anatomic illustrations and color surgical photos

2nd ed. 2013, XI,
423 p. 254 illus.,
244 illus. in color.

Hardcover

- 139,95 € | £126.00 | \$189.00
- 149,75 € (D) | 153,94 € (A) | CHF 186.50

Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

T. Lippuner

■ Zusammenfassung

Die kurative, perkutane Radiotherapie (RT) ist einer der Grundpfeiler zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Sie kann sowohl beim frühen als auch beim lokal fortgeschrittenen Karzinom und in der nodal metastasierten Situation eingesetzt werden. Gemäß einer komparativen Analyse der Prostate Cancer Results Study Group von 2012 [1] ist sie in der „Low“-, „Intermediate“- und „High-risk“-Gruppe der Operation im krebsspezifischen Überleben gleichwertig (Risikogruppen gemäß D'Amico et al. [2]). Die RT wird bei mittlerem bis hohem Risiko gemäß diesen Gruppen mit einer antiandrogenen Therapie mit einem „Luteinizing hormone-releasing hormone“- (LHRH) Analogon kombiniert. Je nach Risikoprofil dauert diese antiandrogene Therapie 6 Monate bis 3 Jahre. Bei einer Dauer von über 6 Monaten sollte diese zur Osteoporoseprophylaxe mit einem täglichen Kalziumpräparat und einer prophylaktischen Denosumab-Gabe alle 6 Monate kombiniert werden. Die RT kann auch adjuvant bei einem operierten, lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom oder als Salvage-RT beim Lo-

kalrezidiv eines operierten Prostatakarzinoms mit potenziell kurativer Zielsetzung eingesetzt werden.

Moderne Linearbeschleuniger (Abb. 1) geben uns die Möglichkeit, mittels modulierter Techniken, wie z. B. der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder einer Rapidarc-Bestrahlung, die Dosis homogen im Zielvolumen zu applizieren und gleichzeitig die Risikoorgane wie Rektum oder Blase optimal zu schonen. Durch die Möglichkeit des Onboard-Imagings kann mittels einer „Image-Guided RT“ (IGRT) die Genauigkeit weiter verbessert und damit die Nebenwirkungsrate, insbesondere auch der Spätnebenwirkungen, vermindert werden.

■ Einleitung

In diesem Vortrag soll ein Überblick über die Möglichkeiten der kurativen RT beim Prostatakarzinom in sowohl früherem als auch lokal fortgeschrittenem Stadium oder bei der adjuvanten bzw. Salvage-RT nach Operation gegeben werden. Ich werde gemäß Risikoprofil auf die verschiedenen Techniken, Kombinationen und Resultate eingehen.

■ Risikoadaptierte Behandlungsstrategien

„Low-risk“-Gruppe

Diese Patienten haben ein Stadium T1a–T2a N0 M0 mit einem Gleason-Score von 6 und einem PSA-Wert von < 10 ng/ml. Diese Patienten qualifizieren auch für eine Active Surveillance, d. h. für ein aktives Abwarten mit regelmäßigen Kontrollen, PSA-Wertbestimmungen und Biopsien. Bei Anzeichen eines Progresses wird dann die kurative Therapie (RT oder Operation) in die Wege geleitet. Unabhängig von der Therapie (Active Surveillance vs. Prostatektomie vs. RT) liegt das krankheitspezifische 10-Jahres-Überleben in dieser Gruppe bei > 95 % [3]. Die RT erfolgt auf eine Dosis von $\geq 75,6$ Gy. Eine Kombination mit einem LHRH-Analogon ist nicht nötig. Das Bestrahlungsvolumen umfasst die Prostata mit einem Sicherheitssaum, um die Bewegung der Prostata und die Lagerungsungenauigkeit auszugleichen.

„Intermediate-risk“-Gruppe

Diese Patienten haben einen größeren Tumorload mit einem Stadium T2b–T2c N0 M0 oder einem Gleason-Score von 7 oder einem PSA-Wert von 10–20 ng/ml. Diese Patienten benötigen eine Therapie. In Ausnahmefällen wie z. B. bei einer Lebenserwartung von < 5 Jahren können diese Patienten mit einer Watchful-Waiting-Strategie behandelt werden. Dies bedeutet, dass bei Symptomen oder einem deutlichen PSA-Progress oder bei Metastasierung eine palliative Therapie in die Wege geleitet wird. Die RT wird mit einer antihormonellen Therapie für 6 Monate kombiniert, welche 3 Monate vor RT-Beginn begonnen wird. Die Gesamtdosis beträgt ebenfalls $\geq 75,6$ Gy und die RT kann in 1 Serie appliziert werden.

„High-risk“-Gruppe

Hier handelt es sich um Patienten im Stadium T3a–T4 N0–1 M0 oder einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einem PSA-Wert von > 20 ng/ml. Diese Pa-



Abbildung 1: Moderner Linearbeschleuniger mit Onboard-Imaging. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW

tienten benötigen eine Therapie, wenn die Lebenserwartung ≥ 2 Jahre beträgt. Ansonsten soll eine palliative antihormonelle Therapie in die Wege geleitet werden. Auch bei negativem Staging besteht bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen metastatischen Befall der pelvinen Lymphknoten. Des Weiteren liegt das Risiko für positive Schnittränder in dieser Gruppe bei bis zu 40 % [4]. Die RT, kombiniert mit einer antiandrogenen Therapie für mindestens 2, bei guter Verträglichkeit 3 Jahre, ist in dieser Situation eine gute Therapieoption. Wir bestrahlen bei einem errechneten Risiko für einen Lymphknotenbefall von > 25 % den Lymphabfluss prophylaktisch mit einer Dosis von bis zu 50,4 Gy. Bei klinisch-makroskopischem Lymphknotenbefall wird dieser Lymphknoten aufgesättigt auf eine Dosis von 75,6 Gy. Ist dies aufgrund der Anatomie nicht möglich (z. B. liegt der LK direkt einer Dünndarmschlinge an), so soll eine Lymphadenektomie gefolgt von einer RT diskutiert werden. Die Prostata wird ebenfalls mit einer Dosis von mindestens 75,6 Gy bestrahlt.

Postoperative RT

Bei operiertem Prostatakarzinom im Stadium pT3 (d. h. mit Penetration der Prostatakapsel) N0 sollte bei einer Lebenserwartung von > 10 Jahren eine adjuvante RT 3 Monate nach Operation durchgeführt werden – dies aufgrund der Arbeit von Thompson et al. 2009 [5], welche gezeigt hat, dass mit diesem Vorgehen sowohl das „overall survival“ als auch das metastasenfreie Überleben signifikant verbessert werden können. Die „number needed to treat“ (NNT) beträgt für das „overall survival“ 9,1 und für das metastasenfreie Überleben 12,2.

Eine Salvage-RT sollte dem Patienten bei einer PSA-Persistenz mit einem Nadir von $> 0,2$ ng/ml oder einem Anstieg des PSA auf $> 0,2$ ng/ml angeboten werden. Die RT sollte bei einem Wert von $\leq 0,5$ ng/ml eingeleitet werden.

Radiotherapietechniken

In Ausnahmefällen bei sehr günstiger Anatomie und kleinem Bestrahlungsvolumen kann die RT mit einem 3D-CT-geplanten RT-Plan durchgeführt werden. In der Regel wird heute allerdings eine modulierte Technik wie IMRT oder

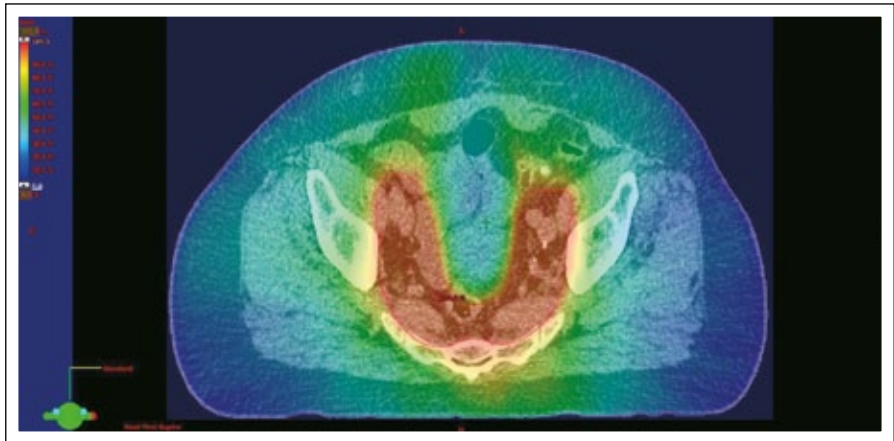


Abbildung 2: Rapidarc-Plan – Lymphabflussgebiet. (rot 95–105 % der Dosis, türkis 30–50 %). Darmbereich kann optimal geschont werden. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW



Abbildung 3: Multileaf-Collimator (MLC): optimale Anpassung der RT-Intensität. © Klinik für Radio-Onkologie, KSW

Rapidarc gewählt. Diese Techniken haben den Vorteil, dass auch konvexe oder konkave Volumen konformal, d. h. mit hoher Homogenität im Zielvolumen und geringerer Dosis in den Risikoorganen oder dem normalen Gewebe, bestrahlt werden können (Abb. 2). Bei diesen Techniken werden dem Rechenalgorithmus Vorgaben bezüglich der Dosis im Zielvolumen und in den Risikoorganen gegeben. Der Rechner optimiert dann die Intensität und die Form des zu bestrahlenden Volumens, sodass diese Vorgaben erreicht werden. Während sich der Strahlerkopf um den Patienten bewegt, wird das Volumen durch einen so genannten Multileaf-Collimator (MLC; Abb. 3) geformt und die Intensität der RT laufend angepasst. Der MLC besteht aus z. B. 120 Lamellen, welche individuell angesteuert und bewegt werden können. Durch optimierte Compu-

terprogramme kann die Bestrahlungszeit kurz gehalten werden. Mit einem Onboard-Imager kann vor der RT die Position verifiziert und je nach Abweichung angepasst werden. Mittels eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) kann ein errechneter Plan bezüglich der applizierten Dosis an Risikostrukturen und -organen evaluiert und, falls nötig, angepasst werden (Abb. 4).

Resultate

Mit diesen Techniken kann in der „Low-risk“-Gruppe ein biochemisch rezidivfreies Überleben (bRFS; definiert als PSA-Nadir plus maximaler Anstieg von 2 ng/ml gemäß Phoenixkriterien) von > 90 %, bei der „Intermediate-risk“-Gruppe von 70 % und in der „High-risk“-Gruppe von 50–60 % erreicht werden. Bei der Salvage-RT bei ansteigen-

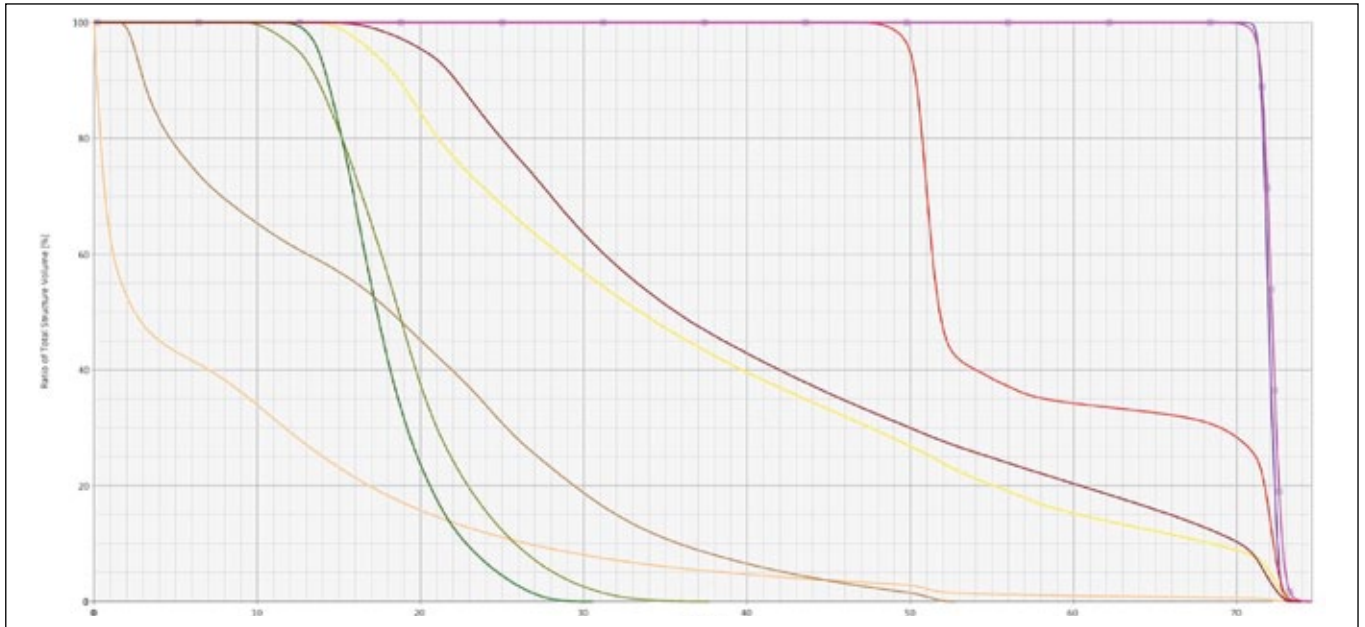


Abbildung 4: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH): braun = Rektum; gelb = Blase. Klinik für Radio-Onkologie, KSW

dem PSA postoperativ wird ein bRFS (in diesem Fall PSA < 0,2 ng/ml) von ca. 50 % erreicht.

Durch die neuen Techniken ist eine Spätnebenwirkungsrate von $\geq$ Grad 3 von 5–10 % zu erwarten, und zwar sowohl für die urogenitalen als auch die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Literatur:

1. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients

with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the ProstateCancer Results Study Group. BJU Int 2012; 109 (Suppl 1): 22–9.

2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969–74.

3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al.; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1415–24.

4. Richters A, Derks J, Fossion LM, et al. Presence and number of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer: effect on oncological outcome in a population-based cohort. Urol Int 2015; 95: 472–7.

5. 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 followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181: 956–62.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Lippuner
 Facharzt Klinik für Radio-Onkologie
 Kantonsspital Winterthur
 CH-8401 Winterthur
 E-Mail: thomas.lippuner@ksw.ch

Zentrale, periphere und Second-line-Hormontherapie

P. Maletzki

■ Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom stellt die operative oder medikamentöse Kastration die Therapie der Wahl dar. Die medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) wird mit zentral wirkenden Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten und Antagonisten oder mit peripher wirkenden Antiandrogenen durchgeführt. Kommt es nach initialem Therapieansprechen (kastrationsnaive Situation) zu einem klinischen oder radiologischen Progress (kastrationsresistente Situation), so haben neuartige antihormonelle Therapien mit Abirateronacetat oder Enzalutamid einen neuen Therapiestandard definiert.

■ Einleitung

Bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms zeigen heutzutage ca. 5 % der Patienten eine Metastasierung, wobei die Häufigkeit vor über 20 Jahren bei 20–25 % lag [1]. In den letzten Jahren sind beim metastasierten Prostatakarzinom neue Therapieverfahren erfolgreich geprüft und zugelassen worden. Beim kastrationsnaiven Prostatakarzinom zeigen Studiendaten bezüglich einer chemo-hormonellen Therapie mit frühzeitigem Einsatz einer begleitenden Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens [2]. Nach 1,5–2 Jahren unter ADT kommt es in der Regel aufgrund Tumorzellsensitivität zu einer Krankheitsprogression zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. In diesem Stadium zeigen 33 % eine ossäre Metastasierung innerhalb von 2 Jahren [3]. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, zwischen neuen hormonellen Therapien, Chemotherapie oder neuartigen knochengerichteten Therapien eine für den individuellen Patienten beste Therapie zu definieren.

Dieser Übersichtsartikel gibt einen Überblick hinsichtlich Indikation, Therapieformen und Anwendung der An-

drogendeprivationstherapie unter Berücksichtigung der stadiengerechten Therapie und additiver osteoprotektiver Möglichkeiten.

■ Indikation

Das Ziel einer ADT beim metastasierten Prostatakarzinom ist die medikamentöse oder chirurgische Senkung des Testosteronwertes in den Kastrationsbereich (< 50 ng/dl bzw. $< 1,7$ nmol/l), um die Prostatakarzinomzellproliferation zu unterbinden.

Indikationen für eine ADT stellen dar:

- Primäre Lymphknotenmetastasen (cN1) mit begleitender Radiotherapie des Beckens,
- Postoperative Lymphknotenmetastasen (pN1) nach kurativ intendierter Therapie,
- Primäre ossäre oder viszerale Fernmetastasen,
- Hochrisiko-Prostatakarzinompatienten ohne Möglichkeit der lokalen Therapie oder mit erheblichen Komorbiditäten, wenn eine PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monaten oder ein PSA > 50 ng/ml vorliegen,
- Biochemisches Rezidiv (PSA-Anstieg) nach kurativ intendierter Therapie mit PSA $> 0,2$ ng/ml nach Prostatektomie oder PSA 2 ng/ml über dem PSA-Nadir nach externer Radiotherapie oder einer PSA-Verdoppelungszeit < 12 Monate.

■ Operative Therapie – Orchiektomie

Die bilaterale subkapsuläre Orchiektomie stellt die einfachste und kostengünstigste Form der ADT dar. Innerhalb von 12 Stunden wird mit diesem Verfahren am schnellsten das Kastrationsniveau erreicht. Die Operation kann in Voll- oder Teilnarkose durchgeführt werden und verhindert die Notwendigkeit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme. Gegenüber der medikamentösen Androgendeprivation konnten Vorteile bezüglich skelettaler Ereignisse und hypogona-

nadaler Nebenwirkungen gezeigt werden [4].

■ Zentrale Androgendeprivation

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Agonisten

Die Therapie mit GnRH-Agonisten wie Goserelin (Goserelin Cimex®, Zoladex®), Leuprorelin (Eligard®, Leurorelin Sandoz®, Lucrin®) oder Triptorelin (Decapetpyl®, Pamorelin®) ist das am häufigsten eingesetzte medikamentöse Verfahren zur Blockade der hypophysären Luteinisierenden-Hormon- (LH) und Follikel-stimulierendes-Hormon- (FSH) Sekretion. Die Verabreichung erfolgt als Depotform subkutan (s.c.) alle 3–6 Monate. Das Kastrationsniveau wird innerhalb von 2–4 Wochen erreicht, nachdem es bei chronischer Überstimulation der GnRH-Rezeptoren zu einer Herunterregulation der Androgenrezeptoren gekommen ist. Zur Prophylaxe der initialen androgenstimulierenden Wirkung („flare up“) ist eine 3-wöchige Therapie mit Antiandrogenen (Bicalutamid 50 mg p.o.) bei Therapiebeginn indiziert.

Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) Antagonisten

GnRH-Antagonisten wie Degarelix (Firmagon®) binden direkt an den Androgenrezeptor und bewirken hierdurch eine schnelle Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich innerhalb von 3 Tagen. Aufgrund der unmittelbaren antagonisierenden Wirkung ist eine „Flare-up“-Prophylaxe nicht indiziert. Die Verabreichungsform ist 80 mg s.c. alle 4 Wochen – ein langwirksames Depotpräparat ist nicht verfügbar.

■ Periphere Androgendeprivation – Antiandrogene

Nichtsteroidale Antiandrogene wie Bicalutamid (Casodex®) kompetieren mit dem Androgenrezeptor und unterdrücken nicht die Testosteronbildung, so-

Tabelle 1: Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie.

GnRH-Agonisten GnRH-Antagonisten Orchiektomie	Antiandrogene	Abirateronacetat	Enzalutamid
Libidoverlust	Gynäkomastie	Hypokaliämie	Fatigue
Erektile Dysfunktion	Gynäkodynie	Flüssigkeitsretention	Rückenschmerzen
Hitzewallungen	Diarrhö	Ödeme	Arthralgien
Osteoporose		Tachykardie	Krampfanfälle
Anämie		Transaminasenanstieg	

dass Nebenwirkungen der ADT gemindert werden können. Bei einer Bicalutamid-Monotherapie ist aufgrund der Nebenwirkungen eine prophylaktische Mamma-Bestrahlung indiziert. Insgesamt zeigen diese Präparate im Vergleich zu den GnRH-Agonisten und -Antagonisten eine geringere Antitumoraktivität und werden nicht mehr als Erstlinientherapie empfohlen [5].

■ Second-line-Hormontherapie

Neue antihormonelle Therapien

Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom haben Abirateronacetat (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi®) einen neuen Therapiestandard definiert.

Abirateronacetat (4 × 250 mg p.o.) ist ein Cytochrom-P-17-Inhibitor, der ubiquitär die Androgenbiosynthese innerhalb des Hodens, der Nebenniere und des Tumorgewebes hemmt. Hierdurch konnten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,6 Monate und eine signifikante Verlängerung des radiologisch progressionsfreien Überlebens gezeigt werden [6, 7]. Durch den Eingriff in den Nebennierenhormon-

haushalt mit einem Mineralokortikoid-Überschuss ist eine begleitende Therapie mit 10 mg Prednison p.o. obligat.

Enzalutamid (160 mg p.o.) ist ein hochaffines Antiandrogen gegen den Androgenrezeptor, das zusätzlich den Transport des Androgenrezeptors in den Zellkern und dessen DNA-Bindung hemmt. Hierdurch konnten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,8 Monate und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [7, 8]. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des radiologisch progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit einer Senkung des Sterberisikos um 23 % [9].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über typische Nebenwirkungen oben genannter Therapien.

■ Knochenprotektive Therapie

Aufgrund des negativen Einflusses des Testosteronmangels unter ADT auf die Knochendichte ist eine tägliche Vitamin-D- (1000 IU) und Kalzium- (1200 mg) Supplementation obligat. Bei Osteoporose und erhöhtem Frak-

turrisiko ist weiterhin eine osteoprotektive Therapie mit Zoledronat (Zometa®, Aclasta®) i.v. oder Denosumab (Xgeva®, Prolia®) s.c. indiziert, wobei mit Denosumab die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse im Vergleich zu Zoledronat um 3,6 Monate verlängert ist und keine Anpassung an die Nierenfunktion erfolgen muss. Eine vorherige zahnärztliche Untersuchung aufgrund beschriebener Kiefernekrosen ist obligat.

Bei symptomatischen Knochenmetastasen ist beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine Therapie mit dem Alpharadin Radium-223 (Xofigo®) möglich, für das eine signifikante Abnahme von Knochenschmerzen, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 3,6 Monate und eine Verzögerung des Auftretens skelettaler Ereignisse um 5,8 Monate gezeigt werden konnten [10].

■ Wann welche Therapie?

Der typische Krankheitsverlauf eines Prostatakarzinoms mit einer Übersicht der stadiengerechten Therapie wird in Abbildung 1 dargestellt.

Therapiezeitpunkt

Bei asymptomatischen Patienten ist eine verzögerte ADT möglich, um die Patienten vor potenziellen Nebenwirkungen der Therapie zu bewahren.

Bei symptomatischen Patienten ist eine sofortige ADT obligat. Im Falle einer akuten metastasenbedingten Myelomkompression sollte aufgrund des schnellen Wirkungseintritts eine GnRH-Antagonisten-Therapie oder Orchiektomie erfolgen. Durch einen umgehenden Therapiebeginn konnte eine signifikante Senkung der Krankheitsprogression und assoziierter Komplikationen nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich bei einem PSA-Rezidiv nach kurativer Therapie oder primär nicht kurativem Therapieansatz eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei sofortiger ADT [11].

Therapiedauer

Die medikamentöse ADT wird prinzipiell als Dauertherapie fortgeführt. Bei gutem PSA-Ansprechen auf < 4 ng/ml oder bei ausgeprägten Nebenwirkungen besteht nach mindestens 6-monatiger Therapie die Möglichkeit einer intermittierenden ADT mit Therapieunter-

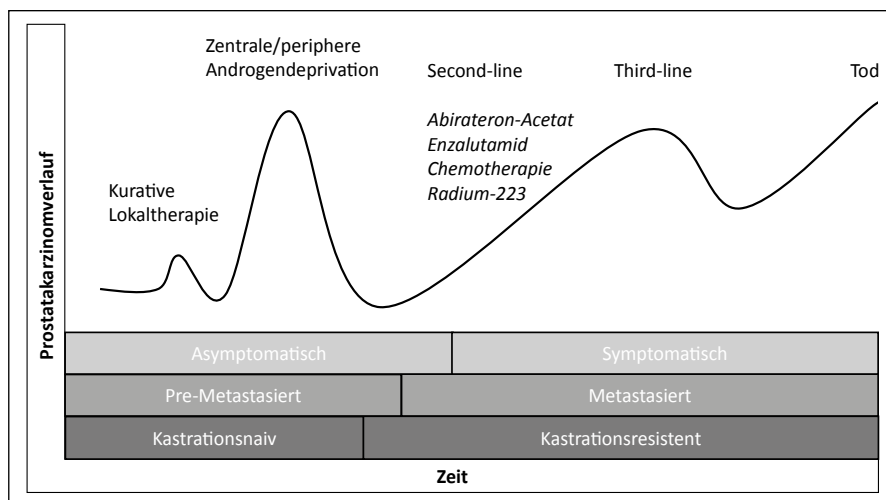


Abbildung 1: Krankheitsverlauf und stadiengerechte Therapie des Prostatakarzinoms.

bruch, bis es zu einem PSA-Wiederanstieg > 10 ng/ml oder klinischer Befundänderung unter regelmäßigen Kontrollen kommt.

Kastrationsnaives metastasiertes Prostatakarzinom

Die Erstlinientherapie eines metastasierten Prostatakarzinoms stellt die medikamentöse ADT mit GnRH-Agonisten/Antagonisten oder die chirurgische Kastration dar. Fällt das Testosteron hierunter in den Kastrationsbereich, liegt eine kastrationsnaive Situation vor. Bei Nichterreichen des Kastrationsbereichs muss zunächst ein Präparatwechsel evaluiert werden. Neueste Studiendaten konnten einen Vorteil einer begleitenden Chemotherapie im Sinne einer chemohormonellen Therapie zeigen, worauf im Folgeartikel näher eingegangen wird.

Für die osteoprotektive Therapie wird Denosumab (Prolia® 60 mg) 6-monatlich s.c. empfohlen.

Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom

Eine kastrationsresistente Situation liegt vor, wenn es unter ADT trotz eines Testosteronwerts im Kastrationsbereich zu einem dreimaligen konsekutiven PSA-Anstieg kommt (biochemischer Progress) oder sich neue ossäre oder viszerale Metastasen zeigen (radiologischer Progress).

Neben der bisherigen Möglichkeit einer Chemotherapie mit Docetaxel hat sich als Therapiestandard die Gabe von

Abirateronacetat oder Enzalutamid etabliert. Beide täglich oral eingenommenen Präparate zeigen die gleiche Wirksamkeit unter fortgeführter ADT mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Die frühere Form der maximalen Androgenblockade mit zusätzlichem Bicalutamid wird nicht mehr empfohlen.

Die osteoprotektive Therapie sollte bevorzugt mit Denosumab (Xgeva® 120 mg) s.c. oder alternativ mit Zoledronat (Zometa® 4 mg) i.v. jeweils alle 4 Wochen erfolgen.

Bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ist weiterhin der Einsatz von Radium-223 (Xofigo®) als sechsmalige Infusion alle 4 Wochen möglich.

■ Schlussfolgerung

In den letzten Jahren haben sich erfolgreiche neue Therapiestrategien beim metastasierten Prostatakarzinom entwickelt, für die in den unterschiedlichen Phasen der Krankheitsprogression Vorteile nachgewiesen werden konnten. Die Herausforderung besteht in der Auswahl und Sequenz der Therapie, für die bisher keine eindeutige Empfehlung gegeben werden kann. Zu berücksichtigende Faktoren in der Therapiewahl sollten die bisherige Therapie, klinische Symptomatik, Komorbiditäten und Nebenwirkungen sowie auch Performance-Status, Metastasierungstyp und letztlich der Patientenwunsch darstellen. Aufgrund der Komplexität der Therapiealternativen wird die Entscheidungsfindung im Rah-

men eines interdisziplinären uroonkologischen Tumorboards empfohlen.

Literatur:

1. Ryan CJ, Small EJ. Early versus delayed androgen deprivation for prostate cancer: new fuel for an old debate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8225–31.
2. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHARTED trials. *BMC Med* 2015; 13: 304.
3. Smith MR, Kabbavar R, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–25.
4. Sun M, Choueiri TK, Hamnik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016; 2: 500–7.
5. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016; 387: 70–82.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
7. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol* 2015; 194: 1537–47.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–4.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
11. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 727–37.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Philipp Maletzki
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: philipp.maletzki@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Paradigmenwechsel bei der Chemotherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

M. Pless

■ Zusammenfassung

Beim metastasierten Prostatakarzinom ist es in den letzten Jahren zu einem Umbruch der nichthormonellen Systemtherapie gekommen. Die wichtigsten Neuigkeiten sind:

1. Die Chemotherapie mit Docetaxel sollte bereits im hormonsensitiven Stadium eingesetzt werden, das haben 3 große randomisierte Studien zeigen können.
2. Ein Einsatz schon in der adjuvanten Situation zeigt keinen Benefit.
3. Docetaxel bleibt das Mittel der Wahl in der Erstlinien-Chemotherapie.
4. Cabazitaxel ist ein wirksames Zweitlinienmedikament und gut verträglich, wenn mit einer Dosis von 20 mg/m² eingesetzt.
5. Radium-223 ist für Patienten mit rein ossärer Metastasierung eine attraktive, gut verträgliche Option, welche das Überleben signifikant verlängert.
6. Eine antiresorptive Therapie mit Denosumab wird standardmäßig bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt, aber nicht im hormonsensiblen Stadium. Es senkt die Rate von ossären Komplikationen, hat aber keinen Einfluss auf das Überleben.
7. Die Immuntherapien sind in klinischer Entwicklung, haben aber mit Ausnahme von Sipuleucel-T bisher noch nicht überzeugt.

■ Einleitung

Bis vor Kurzem war bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms die Strategie einheitlich: Es wurde zunächst eine „androgen deprivation therapy“ (ADT) eingesetzt, bis sich Resistenzen entwickelten. Das Ansprechen in dieser Phase dauert in der Regel 1–2 Jahre. Danach wurden die neueren antihormonellen Medikamente versucht: Abirateron oder Enzalutamid. Beide haben in randomisierten Studien verglichen mit Placebo zu einer signifikanten Lebensverlängerung bei Kastrationsre-

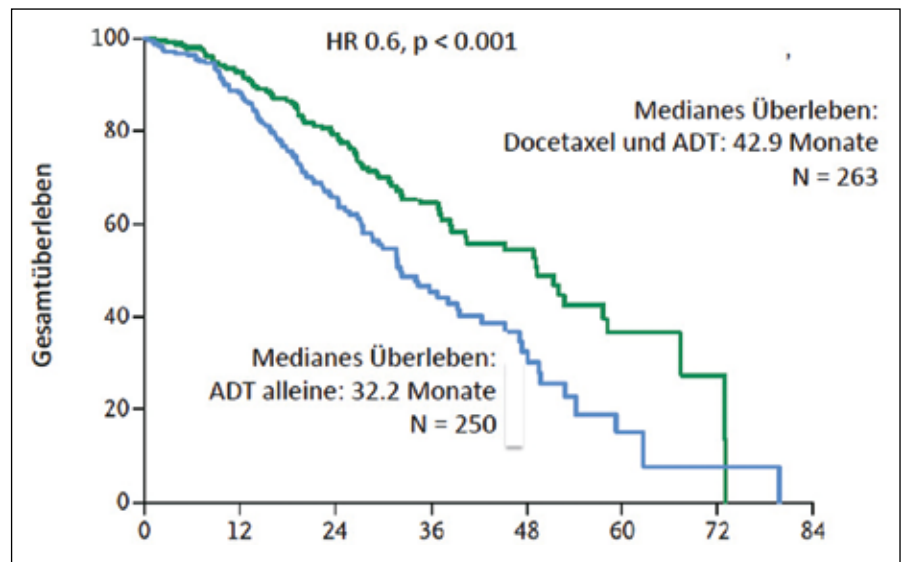


Abbildung 1: Benefit durch Docetaxel bei „High-volume“-Krankheit. Adaptiert aus [4].

sistenz vor oder nach Einsatz einer Chemotherapie geführt [1, 2].

Die palliative Chemotherapie wurde dann als letzte Option bei kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen eingesetzt – dies aufgrund der TAX-324-Studie von Tannock et al. [3]: Sie zeigte in dieser Patientengruppe durch den Einsatz von Docetaxel einen signifikanten medianen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten und eine Sterblichkeitsreduktion von 24 % (Hazard Ratio [HR] 0,76). Dieser Überlebensvorteil wurde allerdings mit einer beträchtlichen Toxizität erkauft: Nausea, Fatigue, Haarausfall, Neuropathie, Dysgeusie und vor allem die Myelotoxizität mit der Gefahr des neutropenen Fiebers, um nur einige zu nennen.

Neuere randomisierte Studien zeigen nun, dass ein früherer Einsatz der Chemotherapie, noch bei hormonsensitiven Prostatakarzinomen, das Überleben deutlich besser verlängern kann. In den vergangenen 2 Jahren hat sich darum der Therapiestandard grundlegend geändert. Inzwischen gibt es auch etablierte Zweitlinien-Chemotherapien und neue Radionuklidbehandlungen, die nicht nur palliative Wirkung zeigen,

sondern das Überleben signifikant verlängern können. Der folgende Artikel gibt einen kurzen Überblick.

■ Aktueller Wissensstand

Chemotherapie beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom

Gleich 3 wichtige Studien wurden zu diesem Thema in den letzten Jahren publiziert:

CHAARTED

Die amerikanische CHAARTED-Studie der ECOG, publiziert von Sweeney et al., randomisierte 790 Patienten mit unbehandeltem, hormonsensitivem metastasiertem Prostatakarzinom entweder in eine Gruppe mit antihormoneller Therapie alleine (ADT, Standardarm) oder aber zu einer ADT mit Docetaxel 75 mg/m² über 6 Zyklen [4]. Das mediane Überleben nahm von 47 auf 58 Monate signifikant zu (HR 0,73). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass nur Patienten mit hoher Tumorlast (4 oder mehr Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens, oder viszerale Metastasen) profitierten, mit einer Verbesserung des medianen Überlebens von 34 auf 51

Monate (HR 0,63; Abb. 1), aber die Patienten mit einer so genannten „Low-volume“-Erkrankung nicht.

STAMPEDE

In dieser großen englisch-schweizerischen Studie wurden 2962 Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom entweder mit Metastasen oder mit Hoch-Risiko-Eigenschaften eingeschlossen (T3/4, Gleason 8–10 oder PSA > 40 ng/ml; mindestens 2 Kriterien mussten erfüllt sein) [5]. Sie wurden in einem 2×2-Konzept randomisiert zu entweder ADT mit Zoledronat und/oder Docetaxel 75 mg/m² für 6 Zyklen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Während Zoledronat keine Wirkung zeigte, wurde das Überleben durch Docetaxel von 71 auf 81 Monate signifikant erhöht (HR 0,78) und zwar in beiden Patientengruppen (metastasiert oder „high-risk“).

GETUG-AFU15

Diese französische Studie untersuchte 385 Männer mit metastasiertem Prostatakarzinom [6]. Sie wurden randomisiert in entweder ADT oder ADT mit Docetaxel 75 mg/m² für 9 Zyklen. Die Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens betrug zwar 13 Monate (von 49 auf 62 Monate, HR 0,88), erreichte aber die statistische Signifikanz nicht.

In allen Studien war die Toxizität durch den Einsatz von Chemotherapie erheblich, vor allem die Myelosuppression mit neutropenen Infekten war ein Problem. Darum wurde im Lauf der GETUG-Studie die Gabe von G-CSF routinemäßig angeordnet. Präliminäre Berichte von der CHARTED-Studie zeigen, dass die Lebensqualität in den ersten 3 Monaten nach Beginn der Chemotherapie zwar schlechter ist als mit ADT alleine, in der Folge aber gleich oder sogar besser wird und dies über einen längeren Zeitraum [7].

Diese 3 Studien haben zur Erkenntnis geführt, dass zumindest Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status 0–1) und hoher Krankheitslast die Chemotherapie mit Docetaxel schon im hormonsensitiven Stadium erhalten sollten; mit den anderen Patienten (gemäß der STAMPEDE-Studie) sollte die frühe Chemotherapie offen diskutiert werden. Diese Diskussion kann in aller Ruhe erfolgen, der Beginn

der Chemotherapie durfte in den oben genannten Studien bis 3 Monate nach Start der ADT erfolgen.

Adjuvante Chemotherapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom

Bei diesen sehr ermutigenden Daten liegt es nahe, die Chemotherapie noch früher, nämlich in der adjuvanten Situation, zu testen. Eine erste Studie, die SPGC12-Studie, wurde am ASCO 2016 von Dr. Ahlgren vorgestellt [8]. In dieser Studie wurden 459 Männer mit Hochrisiko, aber lokalisiertem Prostatakrebs randomisiert. Hochrisiko wurde definiert als: pT2 mit Gleason 4+3 oder 8–10 und R1; pT3a und Gleason von 4+3 oder höher; jeder pT3b-Tumor mit Gleason von 4+3 oder höher oder jedes Grading von 4 mit pT3b; jeder Nodalbefall bei Gleason Grad 4 oder mehr (pT2–3). Nach radikaler Prostatektomie wurde randomisiert in entweder 6 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel (75 mg/m² alle 3 Wochen) oder Beobachtung. Der primäre Endpunkt war das biochemische krankheitsfreie Überleben (BDFS), definiert als PSA-Anstieg > 0,5 ng/ml. In der Chemotherapie-Gruppe erhielten 79,1 % aller Männer die 6 Zyklen Chemotherapie wie geplant. Dennoch gab es keine signifikanten Unterschiede im BDFS, nach 15 Monaten kreuzte gar die Überlebenskurve des Chemotherapie-Armes den Kontrollarm und verlief von da an 10 % schlechter. Es schien also, dass eine Monotherapie mit Docetaxel die biochemische Progression eher begünstigte. Adjuvante Chemotherapien sind darum heute keine akzeptierte Therapie und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Cabazitaxel: Besser als Docetaxel?

Im Jahr 2010 publizierten de Bono et al. die erste Studie, die eine Chemotherapie nach erfolgter Behandlung mit Docetaxel untersuchte: Cabazitaxel war signifikant besser als Mitoxantron und verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 2,7 Monate (HR 0,7) [9]. Seither ist Cabazitaxel, auch ein Taxan, die Standard-Zweitlinienchemotherapie. Die Haupttoxizität liegt in der Myelosuppression.

In einer neuen Studie wurde nun Cabazitaxel gegen den bisherigen Standard in der ersten Linie verglichen: In der

Firstana-Studie, am ASCO 2016 präsentiert, wurden 1168 Patienten zwischen Docetaxel und Cabazitaxel randomisiert [10]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben und es sollte eine Überlegenheit von Cabazitaxel gezeigt werden. In einem dritten Arm wurde eine tiefere Dosis von Cabazitaxel untersucht (20 mg/m² statt 25 mg/m²), um das Toxizitätsprofil zu verbessern. Es gab keine signifikanten Überlebensunterschiede in den 3 Armen und die Verträglichkeit war mit Cabazitaxel 20 mg/m² tatsächlich am besten. Diese Studie hat zwei unmittelbare Konsequenzen: (1) Docetaxel bleibt Standard in der ersten Linie, denn es ist gleich wirksam wie Cabazitaxel, aber in der zweiten Linie hat bisher nur Cabazitaxel Wirksamkeit gezeigt. (2) Cabazitaxel sollte in einer Dosis von 20 mg/m² verwendet werden.

Systemische Bestrahlung? Rolle von Radium-223

Eine neuartige, spannende Form der systemischen Tumorkontrolle kann seit Kurzem mit Radium-223 erzielt werden. Radium-223 ist ein Alpha-Strahlen-emittierendes Kalzium-Mimetikum, das sich in Knochen einlagert und dort sehr hohe Strahlenenergie über eine sehr kurze Distanz (< 100 µm) abgeben kann. Das hat den Vorteil einer guten Strahlenwirkung ohne schwere Knochenmarksbelastung.

In einer großen randomisierten Phase-III-Studie wurde Radium-223 bei 921 Patienten gegen Placebo getestet [11]. Einschlusskriterien waren kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom mit ausschließlichem Knochenbefall, vorgängige Chemotherapie mit Docetaxel oder ein Allgemeinzustand, der eine solche Chemotherapie nicht zuließ. Es wurden 6 Gaben Radium-223 verabreicht und der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Das mediane Überleben wurde von 11,3 auf 14,9 Monate signifikant verbessert (HR 0,7), bemerkenswerterweise ohne Zunahme der Toxizität. Alle Patienten-Subgruppen profitierten von Radium-223, inklusive solche, die unter Bisphosphonaten standen. Auch der wichtigste sekundäre Endpunkt, die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, wurde signifikant verbessert.

Ein Managementproblem besteht darin, dass sich unter Radium-223 trotz Tu-

morkontrolle das PSA erhöhen kann. Das ist bei rein ossärem Befall ein Problem, weil andere verlässliche Verlaufsparemeter fehlen; hier kann die alkalische Phosphatase als Surrogatmarker verwendet werden. Es ist kontrovers, wann der beste Zeitpunkt zum Einsatz von Radium-223 ist. Möglicherweise kann es bei Kastrationsresistenz noch vor der Chemotherapie zum Zug kommen, wenn es dem Patienten relativ gut geht und nur ein Knochenbefall vorliegt. Interessante randomisierte Studien in Kombination mit Abirateron und Enzalutamid sind am Laufen.

Antiresorptive Therapie: Wann und welche?

Obwohl das Prostatakarzinom hauptsächlich osteoblastische Knochenmetastasen verursacht, die weniger ossäre Komplikationen verursachen als osteolytische Metastasen, wurde die Wirksamkeit von Bisphosphonaten schon früh in dieser Indikation untersucht. Zoledronat hatte beim hormonsensitiven Prostatakarzinom keinen Einfluss auf skelettale Ereignisse. Beim kastrationsrefraktären Karzinom war es Placebo aber signifikant überlegen – sowohl bezüglich der Anzahl skelettaler Ereignisse (38 % vs. 49 %) als auch bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (488 vs. 321 Tage) [12].

Ein neueres Medikament, Denosumab, ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANK-Ligand. Es hat gegenüber Zoledronat verschiedene Vorteile: Es kann subkutan verabreicht und auch bei Niereninsuffizienz problemlos gegeben werden. Die gefürchtete, seltene Komplikation der Kieferosteonekrose tritt aber gleich häufig auf wie unter Zoledronat. In einem direkten Vergleich zwischen Zoledronat und Denosumab wurden 1904 Männer randomisiert [13]. Die mediane Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war der primäre Endpunkt und lag bei 20,7 Monaten für Denosumab vs. 17,1 Monaten bei Zole-

dronat (HR 0,82; $p = 0,008$). Die Verträglichkeit war vergleichbar, aber Denosumab führte häufiger zu schweren Hypokalzämien. Aufgrund dieser Studie wird heute in der Regel Denosumab zur Verminderung von skelettalen Ereignissen beim kastrationsrefraktären Prostatakarzinom eingesetzt. Einen Überlebensvorteil konnte diese Behandlung aber, im Gegensatz zu Radium-223, nicht zeigen.

Immunotherapie

Aktuell werden bei vielen Tumoren große Erfolge mit den neueren Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet, entweder mit Antikörpern gegen CTLA-4 oder gegen PD1 bzw. PD-L1. Leider sind die Ergebnisse beim Prostatakarzinom bisher eher enttäuschend ausgefallen. Es gibt allerdings eine aufsehenerregende Studie mit Sipuleucel-T: Das sind autologe mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut, welche *ex vivo* mit einem rekombinanten Fusionsprotein (P2024) aktiviert werden. P2024 ist ein Fusionsmolekül von GM-CSF mit saurer Prostataphosphatase (PAP). In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 512 Patienten konnte das mediane Gesamtüberleben gegenüber Placebo signifikant verbessert werden; von 21,7 auf 25,8 Monate (HR 0,78) [14]. Wichtigste Nebenwirkungen waren Fieber und Schüttelfrost, abgesehen davon war die Verträglichkeit sehr gut. Da die Herstellung dieser Immunotherapie sehr aufwendig ist, hat sich Sipuleucel-T in Europa bisher nicht durchgesetzt.

■ Schlussfolgerung

Die Fortschritte bei der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms beschränken sich nicht nur auf die Verbesserung der Hormontherapien: Auch die Chemotherapie hat an Stellenwert ganz erheblich gewonnen. Dazu kommen ganz neue innovative Konzepte wie Radium-223 oder Immuntherapien. Hier sind in naher Zukunft noch wesentli-

che Fortschritte zu erwarten, z. B. durch die Entwicklung von aktiven T-Zellen (CAR-T cells) gegen PSA oder PSMA.

Literatur:

1. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 1755–6.
2. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163–77.
6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–58.
7. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci M, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl 25, abstr 286).
8. Ahlgren G, Flodgren P, Tammela T, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: Results of SPCG12. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5001).
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54.
10. Sartor AO, Oudard S, Sengelov L, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 5006).
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. 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.
13. 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.
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Miklos Pless
Chefarzt Medizinische Onkologie und
Leiter Tumorzentrum
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: miklos.pless@ksw.ch

Chirurgische Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom

M. Randazzo

■ Zusammenfassung

Während in den 1990ern noch die radikale Prostatektomie bei Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen im Schnellschnitt unverzüglich abgebrochen wurde, so hat sich das Mantra der chirurgischen Therapie seit dem Millennium deutlich in Richtung zytoreduktive Chirurgie hin bewegt. Der Hintergrund hierfür sind Studien, die neben einem Überlebensvorteil auch eine bessere Lebensqualität zeigen. Relativ neu ist hingegen das Konzept der Zytoreduktion bei oligometastatischen Prostatakarzinomen. Hier zeigt sich ebenso ein Trend zur operativen Therapie – doch dies muss mit der gegenwärtigen Datenlage sicherlich in Tumorboards individuell diskutiert werden. Beim biochemischen Rezidiv mit Nachweis von singulären Lymphknotenmetastasen kann ebenso im Einzelfall eine sekundäre Salvage-Lymphadenektomie diskutiert werden. Das Dogma lautet „personalisierte Medizin“.

■ Einleitung: Chirurgische Therapie von Karzinomen mit nachgewiesenen Fernmetastasen – Sinn oder Unsinn?

Das klassische Dogma der onkologischen Chirurgie lautet eigentlich, dass eine chirurgische Tumorentfernung nur dann Sinn macht, wenn der Tumor *in toto* entfernt werden kann. Doch auch Dogmen bedürfen Evidenz, um Dogmen bleiben zu dürfen. Tumor ist nicht gleich Tumor und jeder Patient hat seinen eigenen, individuellen Tumor. Und dennoch: Wie sieht die Therapiestrategie bei anderen Tumorentitäten im metastasierten Stadium aus?

Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen etwa haben ein verbessertes Gesamtüberleben, wenn sie einer zytoreduktiven Nephrektomie unterzogen werden (vor allem dann, wenn ihr Allgemeinzustand gut ist [1, 2]). Ein ähnli-

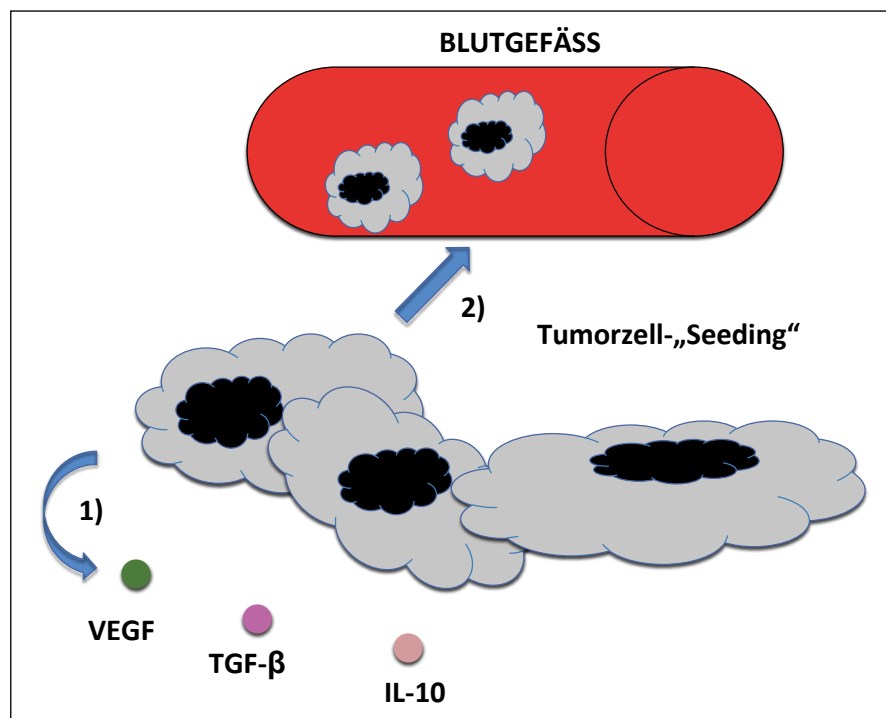


Abbildung 1: Die Entfernung des Primärtumors scheint unterschiedliche biologische Wirkungen bei Fernmetastasen zu haben. Zum einen (1) werden immunsuppressive Zytokine reduziert, wie etwa VEGF [26], TGF- β [27] oder Interleukin 10 [28]. Zum anderen (2) wird durch die Entfernung der Prostata auch ein „Seeding“, also die Einwanderung von zirkulierenden Tumorzellen in den Kreislauf, unterbunden [7].

ches Bild zeichnet sich auch bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom [3], Ovarialkarzinomen [4] sowie auch beim Glioblastom ab [5]. Der pathophysiologische Hintergrund hier ist, dass durch eine Zytoreduktion zum einen die von dem Tumor gebildeten Wachstumsfaktoren deutlich reduziert werden; zum anderen scheint auch das immunsuppressive Zytokinprofil naturgemäß durch die Tumorentfernung qualitativ und quantitativ verändert zu werden [6]. Außerdem scheint der Primärtumor als Streuherd für zirkulierende Tumorzellen zu dienen [7, 8] (Abb. 1).

■ Radikale Prostatektomie bei Nachweis von Metastasen

Hier müssen 3 klinische Szenarien unterschieden werden:

- Fall 1: Radikale Prostatektomie bei pelvinen Lymphknotenmetastasen
- Fall 2: Radikale Prostatektomie bei Fernmetastasen

- Fall 3: Salvage-Lymphadenektomie bei biochemischem Rezidiv nach Prostatektomie mit Nachweis sekundärer Lymphknotenmetastasen

Fall 1: Nodal metastasiertes Prostatakarzinom und radikale Prostatektomie

Es war bei Prostatakarzinomen bis weit in die 1990er-Jahre üblich, bei intraoperativem Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen die Operation kurzerhand abzubrechen und eine palliative Hormontherapie ggf. mit Bestrahlung einzuleiten. Erste Studien deuteten jedoch bereits damals darauf hin, dass die Zytoreduktion mit einem verbesserten Überleben assoziiert zu sein scheint [9, 10]. Wird die pelvine Lymphadenektomie nicht abgebrochen, sondern die Prostatektomie mit Lymphadenektomie zu Ende geführt, steigt das Überleben nach 5 Jahren von 60 auf 84 % mehr als deutlich an [11], sodass heutzutage der OP-Abbruch nicht mehr empfohlen wird [12].

Tabelle 1: Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom stratifiziert nach Lokalisation der Metastasen, hier nach Hormontherapie mit Kastrationsresistenz. LK: Lymphknoten. Nach Daten aus [13].

	Nur Lebermetastasen	Pulmonale Metastasen: mit/ohne Knochen-/LK-Metastasen	Knochen- und LK-Metastasen	Nur Knochenmetastasen	Nur LK-Metastasen
Medianes Überleben (Monate)	10	14,4	15,7	19,0	26,7

Fall 2: Radikale Prostatektomie bei metastasiertem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen

Hier muss zunächst betrachtet werden, welche Art von Fernmetastasen vorliegt. Denn die Lokalisation der Metastasen nimmt erheblichen Einfluss auf die Morbidität sowie auch die Mortalität des Mannes. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das mediane Überleben stratifiziert nach Metastasenlokalisation. Isolierte Lebermetastasen tragen ein anderes biologisches Gewicht als isolierte Knochenmetastasen: So unterscheidet sich das mediane Überleben um das Doppelte mit 10 Monaten (nur Leberfiliae) verglichen zu 19 Monaten (nur Knochenfiliae) [13]. Damit ist die Art der Metastasierung genau so wichtig wie der Allgemeinzustand, die Komorbiditäten, der PSA-Wert, der Gleason-Score sowie auch selbstredend der Wunsch des Patienten.

Nehmen wir ein klinisches Beispiel eines Mannes mit Erstdiagnose eines primär metastasierten Prostatakarzinoms: 51-jähriger Patient in einem sehr guten Allgemeinzustand, PSA 107 ng/ml, Gleason-Score 4+4=8, cT3b cN1 (iliakal intern und extern bis 2,1 cm) cM1b (3 ossäre Filiae in BWK 10 und 11, keine viszerale Filiae). Die Diagnose entstand zufällig durch einen Check-up bei seinem Hausarzt, der Patient ist nur mil-

de symptomatisch mit leichter Obstruktionssymptomatik; die ossären Filiae spürt der Mann hingegen nicht.

Was wäre onkologisch in dieser Situation ein gangbarer Weg? Selbstverständlich müsste der Patient klinisch eingeschätzt werden. Auch ist eine Diskussion am interdisziplinären Tumorboard indiziert. Nichtsdestoweniger wäre wohl einer der ersten Schritte (wohl oder übel) die Hormonablation. Problematisch ist nur, dass sich lokale Komplikationen des Prostatakarzinoms wie symptomatische Hydronephrose, eine obstruktive Miktions (und zwar in über 40 %), Rektumkompression sowie auch lokale Schmerzen durch Beckeninfiltration im Verlauf entwickeln können [14].

Die Frage stellt sich dann beim primär metastasierten Prostatakarzinom:

1. ob die Entfernung des Primärtumors einen onkologischen Vorteil für den Patienten bietet;
2. ob die Prostatektomie technisch möglich ist und welchen Einfluss sie auf die Lebensqualität des Patienten hat.

Erst kürzlich wurde der potenzielle Vorteil einer zytoreduktiven Prostatektomie im metastasierten Stadium diskutiert [15, 16]. Es folgte eine Feasibility-Studie [17], die zeigte, dass nach 6 Monaten neoadjuvanter Androgenentzugstherapie eine zytoreduktive Pros-

tatektomie ohne größere Komplikationen möglich ist. In einer kürzlich publizierten Beobachtungsstudie zeigt sich ein verbessertes Überleben nach 3 Jahren bei Männern mit M1a (nicht regionale Lymphknoten), M1b (Knochenmetastasen) bzw. M1c (viszerale Metastasen), wenn eine Lokaltherapie (Bestrahlung oder zytoreduktive Prostatektomie) zusätzlich zum Hormonentzug durchgeführt wurde (48 vs. 63 % [18]). Dabei hatten 77 % eine Bestrahlung der Prostata, 20 % wurden zytoreduktiv prostatektomiert und 3 % wurden einer Brachytherapie unterzogen. Da solche Studien natürlich häufig einen „selection bias“ haben (Männer mit Lokaltherapie waren hier jünger, mit deutlich tieferem PSA und weniger Komorbiditäten), sind wir auf prospektive Studien angewiesen. Eine solche findet gerade in Deutschland statt (die sog. gRAMPP-Studie; Einschlusskriterien: PSA ≤ 200 ng/ml, mindestens 1, aber maximal 5 ossäre Metastasen, lokal resektabler Tumor und guter AZ mit moderaten Symptomen), welche im April 2020 eine erste Analyse zulassen wird. Bis dahin kann eine zytoreduktive Prostatektomie nach interdisziplinärer Diskussion am Tumorboard und nach guter individueller Aufklärung im Einzelfall diskutiert werden.

Fall 3: Metastasierung im Rahmen eines biochemischen Rezidivs

Je nachdem, welche pathologischen Charakteristika (T-Stadium, PSA-Wert, Gleason-Score, Nodalstatus) vorliegen, können bis zu 30 % der Patienten nach radikaler Prostatektomie potenziell ein biochemisches Rezidiv bilden [19]. Ein Rezidiv kann dabei lokal, lymphogen oder aber als Fernmetastase vorliegen (Abb. 2). Die Therapie bestand in den letzten Jahren aus entweder (1) einer Systemtherapie (Hormonentzug) oder aber (2) einer Bestrahlung (mit oder ohne Hormontherapie). Das Problem war hierbei, dass diese Therapien häu-

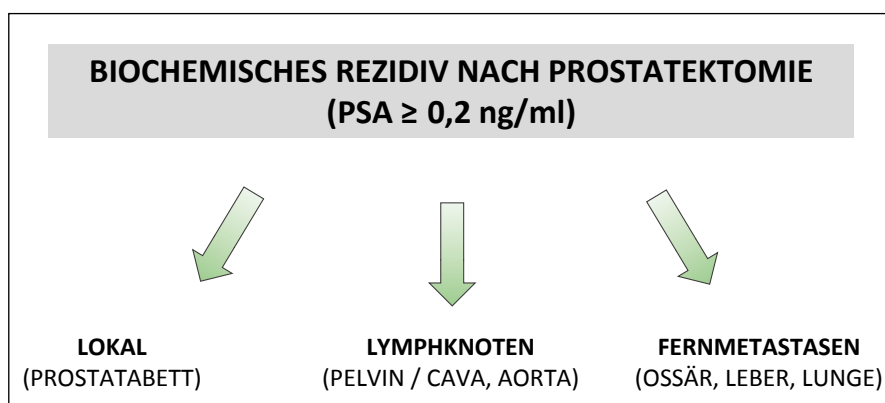
**Abbildung 2:** Unterschiedliche Lokalisierungen bei biochemischem Rezidiv.

fig „blind“ waren, ohne dass klar wurde, ob und, falls ja, wo ein klinisches Rezidiv zu lokalisieren ist. Mit dem klinischen Einzug sowohl des Cholin-PET [20] als auch des PSMA-PET [21] hat sich diese Situation jedoch verändert (und wird sich wohl auch weiterhin verändern).

Wird ein Hormonentzug eingeleitet, erhöht sich u. U. die kardiovaskuläre Mortalität [22], zudem hat diese Systemtherapie erhebliche Nebenwirkungen auf den Metabolismus sowie auch die Lebensqualität des Patienten. Mit dem Aufkommen der neuen Bildgebungen sind in den letzten Jahren einige Pilotstudien publiziert worden, die Hinweise darauf geben, dass eine Untergruppe von Patienten mit biochemischem Rezidiv klinisch deutlich von einer extendierten, pelvinen bzw. retroperitonealen Lymphadenektomie profitieren [23–25]. Es zeigt sich dabei, dass rund 80 % histologisch positive Lymphknoten haben (das Rezidiv also intraoperativ gefunden werden konnte). Bis zu 60 % der Patienten mit Rezidiv sprachen auf die Therapie an, 20 % mit Langzeiterfolg [25]. Ideale Kandidaten für eine Langzeitremission sind möglicherweise jene Männer mit Gleason-Score 3+4 oder 4+3 (weniger 9 und 10) ohne Nachweis von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen (Aorta und Vena cava) [23]. In jedem Fall kann jedoch die antiandrogene Therapie verzögert werden, was die Morbidität, Kosten sowie auch die Lebensqualität des Patienten verbessern dürfte. Solange größere Studien noch nicht klar eine Mortalitätsreduktion der Salvage-Lymphadenektomie bewiesen haben, sollten die Kandidaten einer Salvage-Lymphadenektomie gezielt ausge-

wählt und interdisziplinär an einem Tumorboard besprochen werden.

Literatur:

- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–9.
- Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3267–75.
- Temple LK, Hsieh L, Wong WD, et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3475–84.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.
- Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2727–31.
- Predina JD, Kapoor V, Judy BF, et al. Cytoreduction surgery reduces systemic myeloid suppressor cell populations and restores intratumoral immunotherapy effectiveness. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 34.
- Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 369–77.
- Resel Folkersma L, San José Manso L, Galante Romo I, et al. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology* 2012; 80: 1328–32.
- Frohmüller HG, Theiss M, Manseck A, et al. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995; 27: 202–6.
- Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retroperitoneal prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT3N+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223–7; discussion 1227–8.
- Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 754–61.
- Steuber T, Budäus L, Walz J, et al. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. *BJU Int* 2011; 107: 1755–61.
- Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 3–6.
- Won AC, Gurney H, Marx G, et al. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: E250–5.
- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–66.
- Gratzke CJ, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602–3.
- Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–8.
- Löppenberg B, Dalela D, Karabon P, et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a National Cancer Data Base analysis. *Eur Urol* 2016 [Epub ahead of print].
- Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517–23.
- Jilg CA, et al. Detection of lymph node metastasis in patients with nodal prostate cancer relapse using (18)F/11) C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2014; 192: 103–10.
- Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016; 57: 1713–9.
- Gandaglia G, Sun M, Popa I, et al. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: e123–30.
- Jilg CA, Rischke HC, Reske SN, et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *J Urol* 2012; 188: 2190–7.
- Karnes RJ, Murphy CR, Bergstralh EJ, et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by ¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography. *J Urol* 2015; 193: 111–6.
- Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015; 67: 299–309.
- Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1755–66.
- Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs* 2003; 21: 21–32.
- Carbone E, Terrazzano G, Ruggiero G, et al. Recognition of autologous dendritic cells by human NK cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 4022–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Marco Randazzo
Oberarzt Klinik für Urologie
EBU Certified Training Center
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
E-Mail: marco.randazzo@ksw.ch
www.ksw.ch/urologie

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/urologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

Druck: Bernsteiner Media Group GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 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 leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Urologie und Urogynäkologie betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary und englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

– **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.

– **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!

– **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Breuer G. Therapie der IPP – Ist das Messer besser? J Urol Urogynäkol 2009; 16 (4): 10–3.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

– **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.

– **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

– **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

– **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des fe-

derführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

– **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

– **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. + 43 (0) 2231/61258-0
Fax + 43 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/urologie

Instillagel®

Lidocain & Chlorhexidin

Endosgel®

Chlorhexidin

Sterile Gleitgele in steriler Verpackung



FARCO-PHARMA
Im Dienste der Urologie

www.farco-pharma.de