

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Chirurgische Optionen beim
metastasierten Prostatakarzinom**

Randazzo M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 31-33

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2017; 24 (1)

(Ausgabe für Österreich), 31-33

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



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-

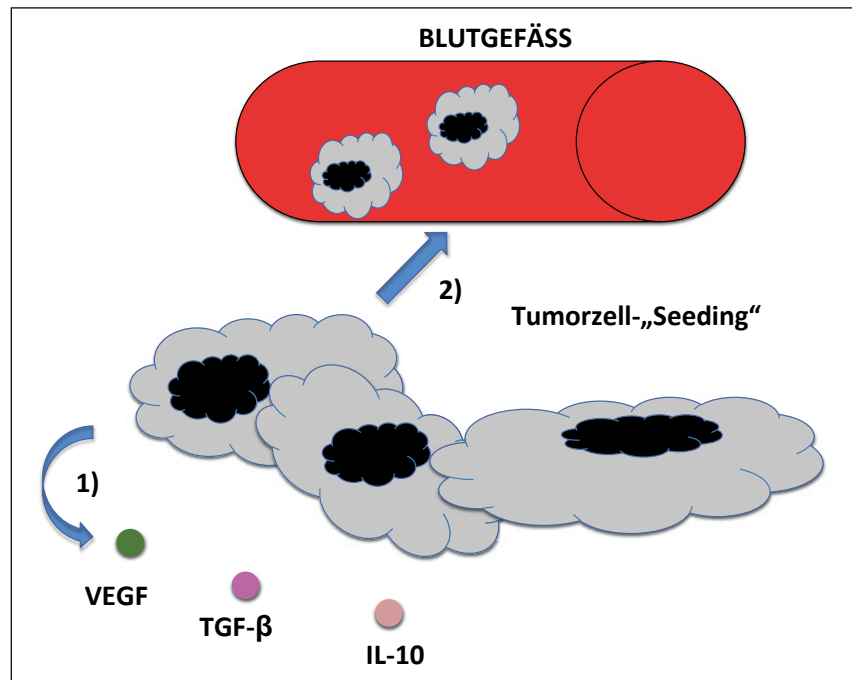


Abbildung 1: Die Entfernung des Primärtumors scheint unterschiedliche biologische Wirkungen bei Fernmetastasen zu haben. Zum einen (1) werden immunsuppressive Zytokine reduziert, wie etwa VEGF [26], TGF- β [27] oder Interleukin 10 [28]. Zum anderen (2) wird durch die Entfernung der Prostata auch ein „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 Metastasenlokalisierung. 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 Miktion (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 Lokalthherapie (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 Lokalthherapie 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-

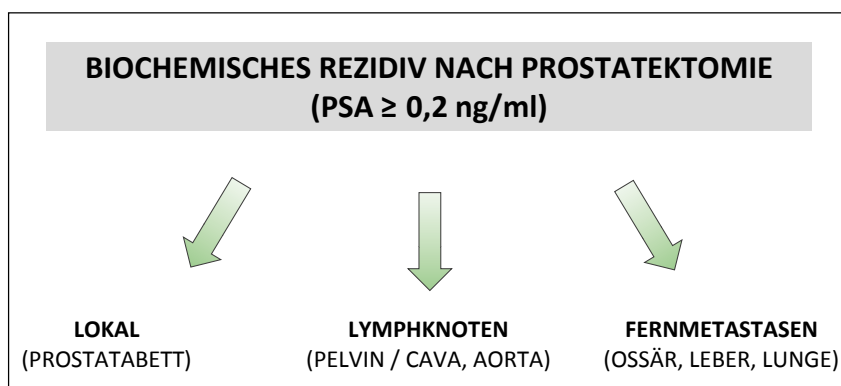


Abbildung 2: Unterschiedliche Lokalisierungen bei biochemischem Rezidiv.

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:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2727–31.
6. 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.
7. Comen E, Norton L, Massague J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 369–77.
8. 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.
9. 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.
10. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retroperic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pT₁N₊ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223–7; discussion 1227–8.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Löttersberg 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].
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Kames 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.
25. 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.
26. Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1755–66.
27. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest New Drugs* 2003; 21: 21–32.
28. 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

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)