

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Das biochemische Rezidiv beim
Prostatakarzinom**

Rauchenwald M, Sedlmayer F

Leitha T, Zielinski C, Hörtl W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 6-11

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



Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom

M. Rauchenwald, F. Sedlmayer, T. Leitha, C. Zielinski, W. Höltl

Kurzfassung: Als biochemisches Rezidiv (BCR) wird der Wiederanstieg des nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) abgefallenen PSA-Werts bezeichnet. Der PSA-Verlauf nach kurativer Therapie ist von der primären Behandlungsmethode abhängig, weshalb auch unterschiedliche Definitionen dafür vorliegen. Der Verlauf selbst scheint prognostische Bedeutung zu haben.

Ein Wiederanstieg des PSA-Werts geht der klinischen Progression voraus, wodurch frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann. Der ideale Zeitpunkt für eine Sekundärbehandlung ist allerdings noch ungenügend definiert. Fast

die Hälfte der BCR treten innerhalb der ersten 2 Jahre, $\frac{3}{4}$ innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärtherapie auf.

Als Risikofaktoren für einen BCR werden ein primäres Tumorstadium $\geq T2c$, PSA > 15 , Samenblaseninvasion, Lymphknotenbefall sowie Gleason-Score ≥ 8 angesehen.

Von klinischer Bedeutung ist vor allem die Unterscheidung zwischen lokoregionärem und systemischem Rezidiv. Hierzu werden als Parameter neben dem primären Tumorstadium und Gleason-Score das posttherapeutische Intervall und die PSA-Dynamik empfohlen.

Als diagnostische Maßnahmen erscheinen nur die Skelettszintigraphie und die Positronenemissionstomographie mit Acetat- oder Cholin-tracern und diese ebenfalls nur bei entsprechend hohen PSA-Werten sinnvoll.

Therapeutisch kommt nach primärer Radikalooperation und Verdacht auf einen lokalen Progress in erster Linie die Salvagebestrahlung zur Anwendung, nach primärer Radiatio wird allerdings vorwiegend die hormonelle Manipulation einer Salvageoperation oder alternativen lokaltherapeutischen Maßnahmen vorgezogen. **J Urol Urogynäkol 2010; 17 (Sonderheft 2): 6–11.**

■ Einleitung

Als biochemisches Rezidiv wird der Wiederanstieg des nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) abgefallenen PSA-Werts bezeichnet. Synonym mit dem Begriff biochemisches Rezidiv (BCR) werden auch die Begriffe biochemisches Versagen, PSA-Rezidiv oder PSA-Relapse bzw. biochemische oder PSA-Progression verwendet. Im günstigsten Fall, wie z. B. nach radikaler Prostatektomie (RPE), kommt es zum Abfall auf nicht messbare Werte, während für andere Therapieformen, bei denen das Prostatagewebe nicht *in toto* entfernt wird, wie z. B. die Strahlentherapie (RTX), aber auch alternative Verfahren wie hochfokussierter Ultraschall (HiFU) oder Kryotherapie, andere Kriterien gelten.

Die Bedeutung des BCR liegt darin, dass es dem klinischen Progress praktisch immer 6–48 Monate [1, EBM 2] vorangeht und mindestens 9–12 Monate vor entsprechenden bildgebenden Verfahren positiv wird. Damit scheint das PSA, obwohl in der primären Diagnostik bzw. dem Screening zum Teil umstritten, eindeutig der beste Marker für ein Karzinomrezidiv nach kurativer Primärtherapie eines PCa zu sein [2, EBM 2].

■ Definition des BCR

... nach radikaler Prostatektomie

Eine allgemein anerkannte, klare Definition des BCR im Sinne eines einheitlich definierten Grenzwerts gibt es nicht. In einem Review des AUA-Guide-

line-Panels wurden in Zusammenhang mit RPE 53 und mit Radiatio 99 verschiedene Definitionen gefunden [3, EBM 1]. Nach RPE wurde ein PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml mit einem Folgewert $> 0,2$ empfohlen und von den aktuellen EAU-Guidelines 2009 als BCR-Definition übernommen [4, 5, EBM 1]. Von Amling et al. wurde aufgrund der Daten von 2782 Patienten nach RPE an der Mayo-Klinik ebenso wie von anderen Autoren ein Grenzwert von 0,4 ng/ml empfohlen, um das Risiko einer klinischen Progression besser zu definieren. Bei Anwendung eines Cut-off von 0,2 ng/ml betrug die PSA-Progressionsrate bei einer Nachbeobachtungszeit von median 6,3 Jahren 49 %, bei einem Grenzwert von 0,4 ng/ml 72 % [6, 7, EBM 2].

Unter Berücksichtigung der intraoperativen Manipulation und einer Halbwertszeit des gebundenen PSA von 48–72 Stunden muss das PSA spätestens 6 Wochen nach RPE den individuellen Nadir (tiefster Wert) erreicht haben, idealerweise unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten PSA-Tests. Diese wird durch die Charakteristik des Assays bestimmt – ultrasensitive Assays mit unteren Grenzwerten von $< 0,01$ haben klinisch keine Konsequenz und sind somit nicht erforderlich [8, EBM 2]. Shen et al. [9, EBM 2] konnten allerdings anhand von 906 Männern nach RPE nachweisen, dass bei Erreichen eines PSA-Nadirs von $< 0,01$ ein niedrigeres Rezidivrisiko vorliegt. Trotzdem besteht allgemeiner Konsensus, dass Werte von > 0 und $< 0,04$ nach RPE auch

durch vor allem im Apexbereich zurückgelassenes paraurethrales gutartiges Prostatarestgewebe bedingt sein können. Es konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem PSA-Wert zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml nach RPE obligatorisch weder eine klinische noch eine PSA-Progression erleiden müssen [10, EBM 3].

In der Metaanalyse von Boccon-Gibod et al. wurde ein Nadir von $< 0,2$ ng/ml mit einem 11%igen Risiko eines späteren Rezidivs assoziiert, während bei Nadirwerten $> 0,4$ ng/ml mit einer nahezu 100%igen Wahrscheinlichkeit eines späteren Progresses gerechnet werden muss, zumeist in Form einer Generalisierung [4, EBM 1]. In letzterem Fall liegt nach Entfernung der Prostata allerdings eine PSA-Persistenz und kein Rezidiv vor.

... nach Radiatio

Nach primärer Radiotherapie eines PCa wird ein BCR derzeit durch die neue Phoenix-Definition festgelegt [11, EBM 1], die eine bessere Korrelation zum klinischen Verlauf herstellen soll als die herkömmlichen ASTRO- (American Society for Therapeutic Radiation and Oncology-) Kriterien. Als PSA-Rezidiv wird hierbei ein Anstieg des PSA-Werts um 2 ng/ml über den tiefsten nach Bestrahlung erreichten Wert bezeichnet. Diese Definition gilt auch für Patienten nach begleitender Hormontherapie (HT).

Naturgemäß dauert das Erreichen des Nadirs nach RTX deutlich länger als

nach Radikaloperation und benötigt durchschnittlich 18 Monate, kann aber im Einzelfall bis zu 3 Jahre brauchen. Ausmaß (nPSA) und Zeitdauer (T[nPSA]) bis zum Erreichen des PSA-Nadirs sind prädiktiv für die weitere Tumorkontrolle [12, EBM 2]: In einer großen multiinstitutionellen Analyse bei 4839 Patienten nach externer Strahlentherapie (EBRT) betrug die 8-Jahres-bNED- (biochemical no evidence of disease-) Raten nach Erreichen eines Nadirs $< 0,5$ ng/ml bis zu 75 % sowie das metastasenfrem Überleben 97 %, bei einem Nadir > 2 ng/ml allerdings nur mehr 17 bzw. 73 %. Eine T[nPSA] > 24 Monate war mit hoher Langzeit-bNED von 75 % bzw. niedriger Metastasenrate (1 %) assoziiert. Die Erreichbarkeit eines niedrigeren Werts sowie eines späteren Zeitpunkts des Nadirs waren positiv mit der Strahlendosis (Cut-off 72 Gy) korreliert.

Vor Erreichen des individuellen PSA-Nadirs nach RTX kann es zu einem passageren Anstieg, dem so genannten PSA-Bounce, kommen [13, EBM 3]. Dieser wird nach EBRT bei 17–31 % der Patienten und nach Seed-Brachytherapie bei 17–36 % der Patienten beobachtet. Der PSA-Bounce tritt nach median 18 Monaten auf und hat eine Amplitude von median 0,4 ng/ml (0,1–14,8 ng/ml). Die Bounce-Patienten zeigten eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines konsekutiven BCR, das ab einem Bounce-Ausmaß von $> 1,4$ ng/ml auch signifikant mit einem schlechteren krankheitsspezifischen und metastasenfrem Überleben assoziiert war [14, EBM 2; 15, EBM 3]. Im Gegensatz dazu wurde ein Bounce nach Brachytherapie als günstiger prognostischer Faktor für das Langzeitergebnis beschrieben, wobei das Ausmaß dieses Anstiegs median 0,91 ng/ml (0,2–5,8) betrug [16, EBM 2].

Gemäß der Phoenix-Definition können durch das „Bouncen“ nach Brachytherapie bis zu 10 % der Patienten falsch positiv als BCR fehlinterpretiert werden. Ein mögliches Differenzierungskriterium kann die mediane Velocity des PSA-Anstiegs darstellen, die bei Bounce-induziertem Anstieg geringer ist als beim BCR (0,08 vs. 0,28 ng/ml/Monat) [16, EBM 2]. Die PSA-DT ist bei der Diskriminierung Bounce oder BCR nach Brachytherapie weniger hilfreich [17, EBM 3].

... nach HiFU und Kryotherapie

Nach Primärbehandlung eines PCa durch hochfokussierten Ultraschall (HiFU) bzw. Kryotherapie wurden verschiedene Definitionen für einen PSA-Relapse empfohlen [18, EBM 1]. Die meisten verwenden als Ausgangsbasis für ein BCR einen Grenzwert von etwa 0,5 bis 1 ng/ml, z. T. in Kombination mit einer negativen Biopsie nach Primärtherapie. Bis jetzt wurde aber keine dieser Empfehlungen ausreichend in Hinblick auf eine klinische Progression oder Überleben evaluiert [5, EBM 1].

... nach onkologischer Therapie eines PCa bzw. aus onkologischer Sicht

Die PSA-Progression nach onkologischer Therapie (bei PSA-Respondern mit ≥ 50 % primären PSA-Abfall) wird von der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG) definiert als 3 konsekutive Anstiege des PSA-Werts, jeweils im Abstand von mind. einer Woche, wobei 2 Steigerungen ≥ 50 % über den Nadir und der PSA-Wert > 2 ng/ml betragen müssen [19, EBM 1].

Der Wiederanstieg des PSA-Werts nach primärer oder sekundärer antihormoneller Therapie ist nicht Thema dieses Manuskripts.

■ Risikofaktoren und Risiko eines BCR

Als Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen BCR gelten insbesondere ein präoperatives PSA von > 15 , ein Stadium \geq pT3a, Samenblaseninvasion, Lymphknotenbefall sowie ein Gleason-Score ≥ 8 . Auch ein positiver Resektionsrand gilt als prognostisch ungünstiges Kriterium hinsichtlich eines BCR, wobei in der Literatur diesbezüglich z. T. widersprüchliche Aussagen vorliegen [4, EBM 1; 20, EBM 2].

In dem auch der Publikation von Pound et al. zugrunde liegenden hochselektionierten Patientenkollektiv des Johns-Hopkins-Hospitals kommt es nach RPE in 15 % [21, EBM 2], in dem weniger selektionierten Kollektiv der Mayo-Klinik in 29 % [22, EBM 2], zum Auftreten eines BCR. Dieser Progress tritt in 77 % der Fälle in den ersten 5 Jahren (45 % sogar in den ersten 2, 22 % im 3.–5. Jahr) auf. Knapp $\frac{1}{4}$ dieser Patienten wurde erst ab dem 6. Jahr, 4 % erst nach

10 Jahren progredient. Die meisten Rezidive sind also innerhalb der ersten 2 Jahre zu beobachten, wobei vor allem Hochrisikoparameter wie ein Stadium \geq pT3a, ein präoperatives PSA von ≥ 10 und/oder ein Gleason-Score 8–10 zu einem frühen BCR neigen. Mit zunehmendem Abstand zur Radikaloperation nimmt bei diesen High-risk-Tumoren das Rezidivrisiko ab, während es bei den lokal begrenzten Tumoren mit guten prognostischen Parametern insgesamt niedrig, aber langfristig gesehen relativ konstant bleibt. Diese Charakteristik dürfte Ausdruck eines klinischen Unterstaging mit primärem Vorliegen von Mikrometastasen sein.

Nach RTX gelten im Wesentlichen die gleichen Risikofaktoren wie nach RPE. Bei Ausgangs-PSA-Werten bis 4 ng/ml werden nach RTX (\pm HT) 5-Jahres-bNED-Raten zwischen 70–90 %, bei PSA 4–10 50–80 %, bei PSA 10–20 30–60 % und bei PSA 20–50 nur mehr 15–30 % beschrieben [23, EBM 1]. Für Patienten < 60 Jahre wird ein höheres BCR-Risiko postuliert, was wahrscheinlich auf die längere Beobachtungszeit zurückzuführen ist [24, EBM 2].

Historische Kollektive sind vielfach mit Strahlendosen behandelt worden, die aus heutiger Sicht insuffizient erscheinen. Aussagen über Tumorkontrollraten sollten sich in der EBRT stadienbezogen auf Mindestdosen von 70–72 Gy beziehen. Die Dosisabhängigkeit der PSA-Kontrolle nach RTX ist vielfach beschrieben worden [25–27, EBM 1].

In einer multiinstitutionellen Analyse wurde über 1325 ausschließlich extern bestrahlte Patienten berichtet [28, EBM 2]. Bei T1/2-Tumoren unterschiedlichen Risikos beträgt nach alleiniger RTX (ohne HT) die bNED nach 5 Jahren bei Strahlendosen < 72 Gy kumulativ rund 63 bzw. 69 %. Nach Trennung in Risikogruppen und Analyse nach Enddosen (≥ 72 Gy) ergab sich bezüglich der erreichten 5-Jahres-bNED nach alleiniger RTX folgendes Bild: Low-risk-Tumoren 75 vs. 79 %, Intermediate-risk-Tumoren 63 vs. 72 %, High-risk-Tumoren 38 vs. 46 %.

In der Literatur finden sich vorwiegend Angaben zu Kollektiven, die ab intermediärem Risiko mit zusätzlicher HT unterschiedlicher Dauer (neoadjuvant \pm adjuvant zur RTX) behandelt worden

sind. Dadurch können bei Intermediate-risk-Patienten 5-Jahres-bNED-Raten von 60–80 % erreicht werden [11, 29–31, EBM 1]. Im High-risk-Setting mit zusätzlicher HT-Langzeit-Adjuvanz von 2–3 Jahren nach abgeschlossener Primär-RTX liegen Daten aus den prospektiven Studien der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [32, EBM 1] und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [33, EBM 1] vor. In der RTOG-9202-Studie werden durch zusätzliche HT 10-Jahres-bNED-Raten von knapp 50 gegenüber 32 % nach alleiniger RTX beschrieben. 1

In Bezug auf 2 Nomogramme zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines BCR darf ich auf die Publikation der Arbeitsgruppe „Nomogramme“ verweisen.

Derzeit sind keine Risikofaktoren für einen PSA-Anstieg nach medizinisch-onkologischer Therapie etabliert.

■ Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz eines PSA-Anstiegs nach RPE ohne adjuvante Therapie wurde von Pound et al. anhand des Kollektivs des Johns-Hopkins-Hospitals dargestellt [2, EBM 2] und von Freedland et al. in einer Nachbeobachtung bestätigt [21, EBM 2]. 15 % dieser fast 2000 Patienten zeigten ein BCR, wovon 34 % im weiteren Verlauf durchschnittlich 8 Jahre nach PSA-Anstieg klinisch fassbare Metastasen entwickelten. In der Folge dauerte es im Schnitt weitere 5 Jahre bis zum Tod dieser Patienten. Ein BCR innerhalb der ersten 3 Jahre nach RPE, ein Gleason-Score ≥ 8 und/oder eine PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate wurden als Risikofaktoren für die Entwicklung von Fernmetastasen identifiziert. Freedland et al. schlossen daraus, dass Patienten mit einer BCR nach > 3 Jahren, einem Gleason-Score < 8 und einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) > 15 Monate eine 15-Jahres-Überlebenschance von 100 % haben und deshalb keine Therapie benötigen [21, EBM 2].

Obwohl die Berechnung der PSA-DT noch immer schlecht definiert ist (Anzahl und Abstand der verwendeten PSA-Bestimmungen, Formel), wird die PSA-DT mit verschiedenen publizierten Cut-off-Werten ($</> 3$ –12 Monate) als einer der wichtigsten prognostischen Parame-

ter für den weiteren Verlauf im Rahmen eines BCR beschrieben. Eisenberger et al. [34, EBM 3] bezeichnen die PSA-DT als den stärksten Vorhersageparameter hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen bzw. auch der Wahrscheinlichkeit, daran zu sterben. Eine kurze PSA-DT < 3 Monate erhöht deutlich die Rate der krebspezifischen Mortalität bzw. die Wahrscheinlichkeit, an Fernmetastasen zu versterben [35, EBM 2]. Auch Maffezzini et al. konstatierten in ihrem Review [36, EBM 1] der PSA-DT, der effektivste Parameter für die Vorhersage des Mortalitätsrisikos zu sein. Buyyounouski et al. [37, EBM 2] zeigten, dass in ihrer Analyse ein Intervall bis zum BCR von $</> 18$ Monaten der einzige Vorhersageparameter für die prostatakarzinomspezifische Mortalität ist. Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Mortalität betrug mit diesem Cut-off 52 vs. 20 %, die aktuelle gesamte karzinomspezifische Mortalität 36 zu 6 %.

Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv. Hierzu werden auf Basis einer Analyse von Patel et al. [38, EBM 2] vor allem der Zeitpunkt des Auftretens des PSA-Rezidivs < 2 oder > 2 Jahre postoperativ, die PSA-Velocity ($>/< 0,75$ ng/ml/Jahr), besser noch die PSA-DT (< 4 –6 Monate bzw. > 12 Monate), das primäre Tumorstadium ($> pT3a$ bzw. $< pT3a$), der Gleason-Score ($>/< 7$) und der Resektionsrandstatus als Parameter zur Differenzierung empfohlen. Die EAU gibt in ihren Guidelines eine 80%ige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lokalrezidivs bei einem BCR nach > 3 Jahren, einer PSA-DT von ≥ 11 Monaten und einem seinerzeitigen Tumorstadium $\leq pT3a$ pN0 mit positivem Resektionsrand an [5, EBM 1]. Umgekehrt besteht eine > 80 %ige Genauigkeit, dass ein systemisches Versagen vorliegt, wenn ein BCR im ersten postoperativen Jahr auftritt, die PSA-DT < 4 –6 Monate beträgt und das seinerzeitige Tumorstadium $\geq pT3b$ bzw. $pT \times N1$ mit einem Gleason-Score von 8–10 betrug.

Eine ähnliche Korrelation der PSA-Kinetik zeigt sich nach Radiotherapie. Hier wurde bei 75 % der Patienten mit PSA-Rezidiv innerhalb des ersten Jahres über klinisch bereits fassbare Metastasen berichtet, während dies nur bei 29 % der Patienten mit BCR jenseits

des ersten Jahres der Fall war. Liegt die PSA-DT bei < 8 Monaten, lassen sich bei 54 % der Patienten Metastasen nachweisen, bei einer PSA-DT > 8 Monaten in 7 % der Fälle [39, EBM 1].

Die klinische Relevanz eines Wiederanstiegs des PSA-Werts bei PSA-Respondern nach antihormoneller oder onkologischer Therapie liegt in der Einleitung einer sekundären hormonellen Manipulation bzw. der Wiederaufnahme einer Chemotherapie oder Initiierung eines medizinisch-onkologischen Second-line-Therapiekonzepts.

■ Diagnostik

Biopsie

Eine weiterführende lokal orientierte Diagnostik mit rektalem Tastbefund oder sogar Biopsie des Anastomosenbereichs erscheint aufgrund der geringen Sensitivität von max. 50 % nicht sinnvoll. Insbesondere schließt eine negative Biopsie ein Lokalrezidiv nicht aus und eine positive Biopsie bedeutet noch nicht, dass keine Fernmetastasierung vorliegt [40, EBM 1]. Liegt der Nadir bei Detektion eines BCR < 1 ng/ml, finden sich in 6 % der Fälle positive Biopsien, bei einem Nadir > 1 ng/ml und konsekutivem PSA-Anstieg in immerhin 52 % der Fälle. Auch bei negativer Biopsie und konsekutiv initiiert Radiotherapie kommt es bei 89 % der Patienten zu einem PSA-Abfall. Nach primärer Strahlentherapie finden sich auch ohne PSA-Rezidiv positive Rebiopsieraten von 10–38 %, deren klinische Relevanz aufgrund eines möglichen „sampling errors“, der schwierigen pathohistologischen Interpretation nach Radiotherapie und des variablen Zeitpunkts der Biopsie fraglich ist [39, EBM 1]. Eine biopsische Sicherung eines BCR nach primärer RTX erscheint nur bei mutmaßlichem Vorliegen eines alleinigen Lokalrezidivs sowie einer lokalen Salvage-Option sinnvoll.

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren wie transrektaler Ultraschall, CT oder MRT sind bei asymptomatischen Patienten mit PSA-Anstieg nur im Einzelfall indiziert, wenn daraus eine therapeutische Konsequenz resultieren könnte.

Nuklearmedizinische Methoden

Prinzipiell ist der Vorteil nuklearmedizinischer Methoden, dass sie als Such-

test große Körpervolumina in einem Durchgang ohne kumulative Strahlenexposition darstellen können. Nachteilig ist, dass die dargestellten Stoffwechseleränderungen nicht spezifisch für Prostatagewebe sind. Eine sichere Differenzialdiagnose zwischen Primum/Resttumor/Lokalrezidiv und Prostatitis ist mit nuklearmedizinischen Methoden nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Konventionelle Knochenszintigraphie und F18-Fluorid-PET stellen Knochenmetastasen indirekt über Aktivierung des Knochenstoffwechsels dar, während die anderen Methoden verschiedene Aspekte des Tumorstoffwechsels widerspiegeln. Die immunszintigraphische Darstellung von Oberflächenmarkern (Prostascint®) wird in Österreich nicht angewendet.

Die konventionelle Knochenszintigraphie ist sensitiver für Knochenmetastasen als die konventionelle Radiologie [41, EBM 1]. Während im primären Staging eine enge Korrelation zwischen PSA-Wert und Wahrscheinlichkeit von nachweisbaren Knochenmetastasen (Cut-off < 10–20 ng/ml) gut dokumentiert ist, sind die Daten für das Relapse-Staging weniger hart. Es existieren aber Nomogramme, um die Wahrscheinlichkeit von sekundären Knochenherden abzuschätzen. Bei PSA < 5 und PSA-DT > 10 Monate ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Bildgebung gering [42, 43, EBM 2]. Bemerkenswert ist, dass Schmerzfreiheit Knochenmetastasen nicht sicher ausschließt [44, EBM 2]. Allerdings erscheint die Durchführung einer Knochenszintigraphie bei einem asymptomatischen Patienten mit einer PSA-DT > 6 Monate erst ab einem PSA-Wert > 20 ng/ml sinnvoll [40, EBM 1]. Die höchste Sensitivität wird für die Hybridbildgebung F18-Fluorid-PET/CT, gefolgt von F18-Fluorid-PET, der Tc-99m-KnochenSPECT und schließlich dem konventionellen planaren Ganzkörperscan angegeben [45, EBM 2]. F18-FDG-PET ist in der Regel nicht hilfreich [46, EBM 2], obwohl rasch wachsende (entdifferenzierte) Tumoren im Einzelfall dargestellt werden können.

Wird PET beim PCa eingesetzt, ist Acetat- oder Cholin-PET anzuwenden, wobei mit diesen Tracern sowohl Lokalrezidive als auch Lymphknoten- und Knochenmetastasen dargestellt werden können. Als limitierend ist die Metho-

denauflösung zu berücksichtigen, da die Sensitivität bei Tumordurchmessern < 5 mm rasch abnimmt.

Im Gegensatz zu den oben genannten Daten für den Knochenscan kann bei gesichertem BCR für die F18-Cholin-PET kein sicherer PSA-Cut-off angegeben werden, es sind aber nach RPE richtig positive Ergebnisse im zweistelligen Prozentbereich auch bei Werten < 1–2 ng/ml publiziert [47, 48, EBM 2], obwohl ein Einsatz erst ab PSA-Werten > 1,5–2 ng/ml [49, EBM 1] sinnvoll erscheint. Eine routinemäßige Anwendung der Acetat- und Cholin-PET beim BCR wird derzeit nicht empfohlen [50, EBM 2] und sollte nur dann angefordert werden, wenn ein positives Ergebnis zu einer Veränderung des Vorgehens führt. Ein negatives Ergebnis schließt z. B. Mikrometastasen nicht aus.

Hinsichtlich des Effekts einer Androgenblockade und/oder Radiatio liegen widersprüchliche Literaturangaben vor [51–54, EBM 2]. Nach eigenen Erfahrungen reduziert eine wirksame, d. h. PSA-senkende Androgenblockade die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven PET, sodass in der Regel in dieser Situation eine PET wenig hilfreich ist. Im Gegensatz sieht man bei BCR unter Androgenblockade häufig richtig positive Befunde trotz weiterlaufender Therapie.

■ Therapie

Zeitpunkt und Art der Behandlung eines BCR werden noch immer kontrovers diskutiert. Nach RPE stehen als therapeutische Optionen Beobachtung, Bestrahlung, dauernde oder intermittierende Androgenblockade, Kombination von Antiandrogen mit 5 α -Reduktasehemmern sowie eventuell sogar frühe Chemotherapie zur Auswahl [5, 40, EBM 1].

Die wirkliche Herausforderung in dieser Situation ist die Entscheidung, bei welchem Patienten tatsächlich nur ein lokales Rezidiv vorliegt. Konsequenterweise empfehlen D'Amico et al. beim Auftreten eines BCR nach dem ersten postoperativen Jahr und bei einer PSA-DT von > 12 Monaten primär die Lokaltherapie in Form einer adjuvanten Radiatio [55, EBM 2]. Tritt das BCR bereits im ersten Jahr auf und beträgt die PSA-DT < 3 Monate, so wird aufgrund der hohen prostatakarzinomspezifischen Mortalität bei dieser Konstellation unverzüglich eine primäre HT, eventuell

sogar eine Chemotherapie oder alternativ ein innovativer Studienansatz empfohlen.

Zur Beherrschung des okkulten Lokalrezidivs nach RPE ist die Radiotherapie eine effektive Methode, welche in 10–50 % einen dauerhaften biochemischen Response erwarten lässt. Obwohl bis zu 90 % der Patienten nach Salvage-RTX einen initialen PSA-Abfall zeigen, bleibt dieser nur etwa bei der Hälfte langfristig erhalten. 5-Jahres-bNED-Raten von 20–55 %, bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren sogar bis knapp 80 %, werden berichtet [40, EBM 1; 56, 57, EBM 2].

Laut den Empfehlungen des ASTRO-Consensus-Panels soll bei biochemischem Versagen das PSA vor Salvage-Bestrahlung < 1,5 ng/ml liegen, neuere Datenlagen sprechen aber für einen früheren Einsatz bei PSA < 1 ng/ml [58, EBM 2]. Je niedriger das Ausgangs-PSA, desto höher ist die Tumorkontroll-Wahrscheinlichkeit. Prinzipiell besteht kein Grund, bei einem gesicherten BCR mutmaßlich lokaler Genese mit einer adjuvanten Bestrahlung zuzuwarten. Die Dosis sollte 64–66 Gy betragen. Für eine zusätzliche Androgensuppression liegen derzeit keine Standards vor [59, EBM 1]. Die besten Ergebnisse werden bei folgenden Patientenselektionen erreicht: PSA-DT > 10–12 Monate, PSA-Rezidiv > 2 Jahre nach RPE, ausgewiesene R1-Resektion, keine oder wenig zusätzliche negative Parameter (wie Gleason-Score > 7, positive Lymphknoten, Samenblaseninvasion oder lymphovaskuläre Invasion).

Nach primär kurativer RTX kommen als lokale Maßnahmen die Salvage-Prostatektomie, HiFU-, Kryo- und die interstitielle Brachytherapie infrage [5, 40, EBM 1; 60, EBM 3]. Trotz einzelner Berichte aus jüngerer Zeit mit relativ guten Ergebnissen findet die Salvage-Prostatektomie wegen einer hohen Begleitmorbidität (Inkontinenz, Anastomosenstrikturen, Rektumläsionen, Lokalrezidive) allgemein wenig Anwendung [61–63, EBM 2].

Eine 2336 Patienten umfassende Analyse der CaPSURE- (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour-) Datenbank zeigte, dass die HT in ihren verschiedenen Varianten die häufigste Behandlungsform eines BCR nach lokaler Therapie, insbesondere

aber nach primärer RTX darstellt. Von den initial bestrahlten Patienten wurden 92 % einem Androgenentzug als sekundärer Therapiemodalität unterworfen. Ohne Salvage-Maßnahmen betrug das durchschnittliche Zeitintervall zwischen biochemischer und klinischer Progression etwa 3 Jahre [64, EBM 2].

Der richtigen Zeitpunkt, sprich Cut-off-Wert, zum Einsatz einer Hormonmanipulation bei Verdacht auf einen systemisch bedingten Progress – sowohl nach Radikaloperation als auch nach Radiatio – ist ebenso unklar wie der richtige Modus einer derartigen Intervention. Nach derzeitiger Datenlage scheint vor allem eine PSA-DT < 12 Monate für den frühzeitigen Einsatz einer HT zu sprechen. Antiandrogene Monotherapie, LHRH-Analoga- bzw. max. Androgenblockade in kontinuierlicher oder intermittierender Form, alleiniger oder kombinierter Einsatz von 5 α -Reduktasehemmern oder in neuester Zeit LHRH-Antagonisten-Therapie sind in diesem Setting studienmäßig nicht ausreichend erforscht [40, EBM 1]. Im Einzelfall sind die Risiken bzw. Nebenwirkungen dem potenziellen Nutzen bzw. der scheinbaren Notwendigkeit einer antihormonellen Therapie gegenüberzustellen. Hierbei sind unter Berücksichtigung des Risikoprofils die Publikationen von Pound bzw. Freedland et al. zu berücksichtigen [2, 21, EBM 2].

■ Nachsorge

Die primäre postoperative Nachsorge sollte risikofaktorengesteuert erfolgen. Grundsätzlich ist im ersten Jahr eine 3-monatige PSA-Kontrolle zu empfehlen, ab dem 2. Jahr sind die Intervalle je nach Risikoprofil zu wählen, wobei ab einem PSA-Wert von 0,2 ng/ml eine intensivere Nachsorge durchgeführt werden sollte. Allgemein werden im 2. und 3. Jahr ½-jährliche Intervalle, dann jährliche Kontrollen empfohlen.

Ab einem PSA-Wert von 0,4 ng/ml sollten Therapieüberlegungen angestellt und noch vor Erreichen eines PSA-Werts von 1,0 ng/ml umgesetzt werden. Die Nachsorge sollte eine dauerhafte sein.

Die regelmäßige PSA-Kontrolle stellt zwar zweifellos die sensitivste und wichtigste Methode in der Nachsorge

von asymptomatischen Patienten nach kurativer Therapie eines PCa dar, um frühzeitig eine Krankheitsprogression zu erkennen. Der PSA-Wert ist aber nicht immer ein verlässlicher Progressionsmarker und es wurden vereinzelt Fälle von klinischer Krankheitsprogression (üblicherweise Knochenschmerzen bzw. -metastasen) ohne signifikanten PSA-Anstieg beschrieben.

■ Factbox

- Ein PSA-Anstieg erfolgt 6–48 Monate vor einem klinischen Progress und mindestens 9–12 Monate vor positiver Bildgebung, womit PSA der beste Marker für ein Karzinomrezidiv nach kurativer Primärtherapie eines PCa ist (Empfehlungsgrad B).
- Nach RPE ist ein BCR als ein ansteigender PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml mit einem Folgewert $> 0,2$ definiert, nach primärer Strahlentherapie als Anstieg des PSA-Werts um 2 ng/ml über den tiefsten nach Bestrahlung erreichten Wert (A).
- Nach Radiotherapie kommt es innerhalb der ersten 18 Monate vor Erreichen des individuellen PSA-Nadir bei bis zu 1/3 der Patienten zu einem passageren Anstieg um im Schnitt 0,4 ng/ml, dem PSA-Bounce (B).
- Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen BCR stellen primäres PSA > 15 , Stadium $> pT2b$, Samenblaseninvasion, Lymphknotenbefall sowie Gleason-Score ≥ 8 dar (B).
- Positives CT u/o Knochenscan bei asymptomatischen Patienten sind nur bei PSA > 20 ng/ml und PSA-DT < 6 Monate zu erwarten (B).
- Bei PCa sind nur Cholin- oder Acetat-PET bei PSA > 2 ng/ml sinnvoll – PSA-DT (B).
- Zeitpunkt des PSA-Rezidiv-Auftretens ($< 1/ > 2$ Jahre postoperativ), PSA-Velocity ($> / < 75$ ng/ml/Jahr), besser noch PSA-DT ($< 4-6$ Monate / > 12 Monate), primäres Tumorstadium ($> / < pT3a$), Gleason-Score ($> / < 7$) sowie Resektionsrandstatus werden als Parameter zur Differenzierung zwischen systemischem und lokalem Rezidiv empfohlen (B).
- BCR nach > 3 Jahren, Gleason-Score < 8 und PSA-DT > 15 Monate bedeuten 100 % 15-Jahres-Überlebensrate und benötigen wahrscheinlich keine Therapie (B).
- Bei Auftreten eines BCR nach dem ersten postoperativen Jahr und einer PSA-DT von > 12 Monaten ist primär Lokaltherapie in Form einer adjuvanten Radiatio mit Beginn bei PSA < 1 ng/ml und mit 64–66 Gy Gesamtdosis angezeigt (B).
- Bei geplanter HT spricht eine PSA-DT < 12 Monate für den frühzeitigen Einsatz derselben (B).

Literatur:

1. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873–9 (EBM 2).
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7 (EBM 2).
3. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman D, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177: 540–5 (EBM 1).
4. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 382–90 (EBM 1).
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2009; (EBM 1) http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf.
6. Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165: 1146–51 (EBM 2).
7. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3973–8 (EBM 2).
8. Taylor JA 3rd, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006; 98: 540–3 (EBM 2).
9. Shen S, Lopor H, Yaffee R, Taneja SS. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 777–80 (EBM 2).
10. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy

- with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996; 47: 878–81 (EBM 3).
11. Roach N, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965–74 (EBM 1).
12. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1140–50 (EBM 2).
13. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2002; 163: 1085–9 (EBM 3).
14. Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone: a multiinstitutional pooled analysis. *Cancer* 2006; 107: 1496–502 (EBM 2).
15. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, Uzzo RG, Eisenberg D, Pollack AA. Prostate specific antigen (PSA) bounce greater than 1.4 ng/mL is clinically significant after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 458–62 (EBM 3).
16. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I-125 permanent seed implant for localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 2008; 88: 102–7 (EBM 2).
17. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, Klein EA. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 512–7 (EBM 3).
18. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006; 50: 927–34 (EBM 1).
19. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bublej GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59 (EBM 1).
20. Pfizenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S, Hohenfellner M. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 2008; 102: 1413–8 (EBM 2).
21. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294: 433–9 (EBM 2).
22. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000; 164: 101–5 (EBM 2).
23. Brawer MK. Radiation therapy failure in prostate cancer patients: risk factors and methods of detection. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl 2): S2–S11 (EBM 1).
24. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002; 168: 536–41 (EBM 2).
25. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097–105 (EBM 1).
26. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–9 (EBM 1).
27. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475–87 (EBM 1).
28. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 415–9 (EBM 2).
29. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–7 (EBM 1).
30. Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 1137–40 (EBM 1).
31. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C; Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 841–50 (EBM 1).
32. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497–504 (EBM 1).
33. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–6 (EBM 1).
34. Eisenberger MA, Partin AW, Pound C, Roostelaar CV, Epstein J, Walsh P. Natural history of progression of patients with biochemical (PSA) relapse following radical prostatectomy: update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 380. (EBM 3).
35. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1376–83 (EBM 2).
36. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 605–13 (EBM 1).
37. Buyyounouski MK, Hanlon AL, Horwitz EM, Pollack A. Interval to biochemical failure highly prognostic for distant metastasis and prostate cancer-specific mortality after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 59–66 (EBM 2).
38. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 158: 1441–5 (EBM 2).
39. Fichtner J. Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie. *Urologe* 2006; 45: 1255–9 (EBM 1).
40. Amling CL. Biochemical recurrence after localized treatment. *Urol Clin N Am* 2006; 33: 147–59 (EBM 1).
41. Pomeranz SJ, Pretorius HT, Ramsingh PS. Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: Strategies for imaging in the new health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188–207 (EBM 1).
42. Choueiri TK, Dreicer R, Paciorek A, Carroll PR, Konety B. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol* 2008; 179: 906–10 (EBM 2).
43. Dotan ZA, Bianco FJ, Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, Kelly KW, Chen HN, Schöder H, Hricak H, Scardino PT, Kattan MW. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1962–8 (EBM 2).
44. Palmer E, Hendrikson B, McKusick K, Strauss HW, Hochberg F. Pain as an indicator of bone metastasis. *Acta Radiol* 1988; 29: 445–9 (EBM 2).
45. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287–97 (EBM 2).
46. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999; 36: 31–5 (EBM 2).
47. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cserevnyák T, Hany TF. Evaluation of [18F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 253–63 (EBM 2).
48. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteiger W. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 2006; 8: 43–8 (EBM 2).
49. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, Fazio F. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 93: 680–8 (EBM 1).
50. Vees H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (< 1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007; 99: 1415–20 (EBM 2).
51. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 18–23 (EBM 2).
52. Holzapfel K, Müller SA, Seidl C, Grosu AL, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtker R. Effects of irradiation on the [Methyl-3H]choline uptake in the human prostate cancer cell lines LNCaP and PC3. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 319–24 (EBM 2).
53. Hara T, Bansa A, DeGrado TR. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 977–84 (EBM 2).
54. Price DT, Coleman RE, Liao RP, Robertson CN, Polascik TJ, Degradó TR. Comparison of [18F]fluorocholine and [18F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 273–80 (EBM 2).
55. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant post-operative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4975–9 (EBM 2).
56. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, Chevillon JC, Ferrigni RG, Schild SE. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 845–50 (EBM 2).
57. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liawu SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. After radical prostatectomy salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 1325–32 (EBM 2).
58. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 88–96 (EBM 2).
59. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statement on radiation therapy for prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155–63 (EBM 1).
60. Clarke HS Jr, Eskridge MR, El-Zawahry AM, Keane TE. Salvage cryosurgical ablation of the prostate for local recurrence after radiation therapy: improved outcomes utilizing a capromab pentetide scan and biopsy algorithm. *Can J Urol* 2007; 14 (Suppl 1): S24–S7 (EBM 3).
61. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005; 173: 1156–60 (EBM 2).
62. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172: 2239–43 (EBM 2).
63. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. *Urologe A* 2006; 45: 474–81 (EBM 2).
64. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002; 168: 530–5 (EBM 2).

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald
 Department für Urologie
 Donauspital – SMZ Ost
 A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
 E-Mail: m.rauchenwald@aon.at

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](#)