

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Das lokal begrenzte

Prostatakarzinom

Hörtl W, Kratzik C

Schratter-Sehn A

Knocke-Abulesz TH, Stancik I

Pflüger H

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 44-51

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 lokal begrenzte Prostatakarzinom

W. Hörtl, C. Kratzik, A. Schratte-Sehn, T. H. Knocke-Abulesz, I. Stancik, H. Pflüger

■ Einleitung und Definition des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (PCa)

Die klinischen Stadien T1c, 2a–c sowie die Stadien pT1a, pT1b werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom (PCa) bezeichnet (Abb. 1). Es handelt sich um Tumoren, die nach Einschätzung mittels klinisch-diagnostischer Verfahren als solche eingestuft werden. Die digitale Untersuchung ist in etwa 50 % unzuverlässig im Vergleich mit den patho-histologischen Befunden nach radikaler Prostatektomie (RPE). Der größere Teil wird unter-, der kleinere überschätzt. Obwohl PSA ein volumenabhängiger Marker ist, korreliert der Wert häufig nicht mit dem Tumorstadium. Der Gleason-Score der Biopsie ≤ 6 trifft in 70 % der pT2-Stadien zu. Es hat sich daher die Kombination von Biopsie-Gleason, PSA und klinischem T-Stadium als verlässlichstes Verfahren dargestellt (Nomogramme: Kattan, Partin) [1, 2]. An bildgebenden Verfahren stehen TRUS, CT und MRT zu Verfügung. Etwa 60 % der lokal begrenzten Tumoren sind in der Sonographie nicht darstellbar, somit ist der TRUS ein ungeeignetes Verfahren zur Bestimmung des lokalen Stadiums. CT und MRT (endorektal) zeigen bessere, aber nicht ausreichende Sensitivität und werden daher für die Routine nicht empfohlen (Details siehe in Kapitel 3: „Diagnostische Maßnahmen“).

■ Chirurgische Therapie: Radikale Prostatektomie (RPE)

Die RPE kann über verschiedene Zugangswege erfolgen: retropubisch, perineal, endoskopisch (laparoskopisch, Roboter-unterstützt). In richtiger Indikationsstellung sind die Methoden vom onkologischen Ergebnis als gleichwertig einzustufen. Langzeitergebnisse (10 Jahre und mehr) für die endoskopischen Verfahren liegen noch nicht vor. Die perineale RPE hat den Nachteil des ungewissen Lymphknotenstatus, da eine

pelvine Lymphadenektomie (PLA) von diesem Zugang nur sehr schwer möglich ist.

Pelvine Lymphadenektomie (PLA)

Zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit positiver Lymphknoten (LK) verweisen wir auf das Kapitel 4: „Nomogramme“ [1, 2].

Das Ausmaß der PLA steht zur Zeit in Diskussion. Die EAU-Guideline 2008 empfiehlt die PLA nur bei Intermediate- und High-risk-Tumoren, dann aber extendiert. Im Wissen, dass ein nach unterschiedlichen Modellen als Low-risk-Tumor eingeschätztes PCa häufig einer höheren Risikogruppe (nach RPE) zuzuordnen ist, muss auch diese Empfehlung mit entsprechender Vorsicht verstanden werden. Der Lymphknotenbefall bei Low-risk-PCa liegt bei 1–5 %.

Bislang war die PLA ausschließlich als Stagingoperation gesehen worden. Es mehren sich aber die Daten in der Literatur, dass eine extendierte PLA eine größere Zahl an positiven LK entdecken kann. Häufig zeigte sich, dass LK-Befall außerhalb der Grenzen der Fossa obturatoria, hauptsächlich im Stromge-

biet der Iliaca interna- und externa-Gefäße, gefunden wurde (bis zu 70 % aller positiven LK). Die extendierte PLA umfasst somit zusätzlich die LK der Iliaca externa- und interna-Region. Ob diese radikalere Vorgangsweise *quoad vitam* einen Vorteil erbringen kann, ist zur Zeit noch nicht abschätzbar [3–6]. Prospektiv randomisierte Studien zur Frage Standard-PLA vs. extendierte PLA liegen nicht vor. Die extendierte PLA hat deutlich höhere Komplikationsraten, insbesondere treten therapiebedürftige Lymphozelen in höherem Ausmaß auf.

Unklarheit besteht auch über die Anzahl mikroskopisch positiver LK und deren Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Sofortige vs. verzögerte adjuvante antiandrogene Therapie bei positiven LK ist kontrovers.

Ein attraktives Verfahren stellt die Sentinel-LA dar. Ein radioaktiv markierter Tracer wird am Vortag der Operation in die Prostata eingebracht. Während der Operation werden die markierten LK mittels eines Detektors lokalisiert und entfernt. Die Wertigkeit dieser Methode im Vergleich zu Standard- und extendierter PLA ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht einschätzbar.

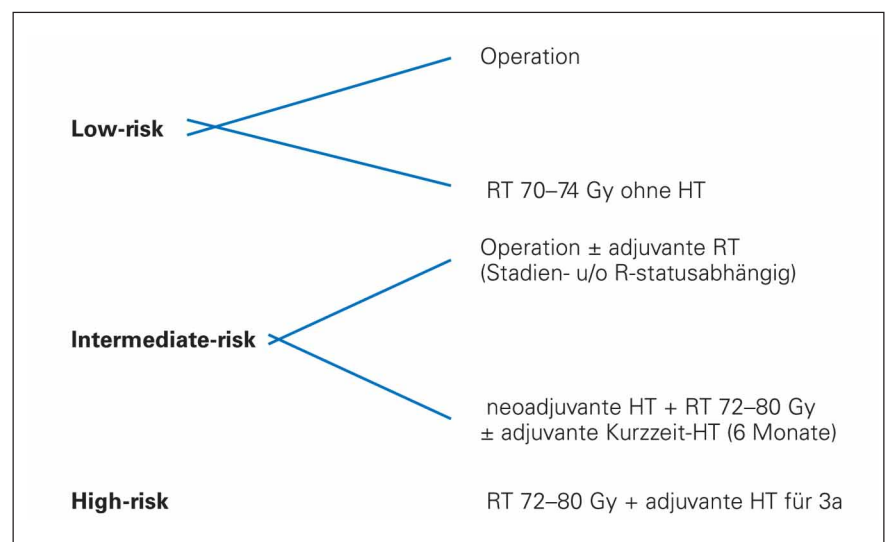


Abbildung 1: Therapieoptionen unter kurativer Zielsetzung (RT: Radiotherapie, HT: Hormontherapie).

Komplikationen der RPE

Die Komplikationen der RPE betreffen vor allem die Kontinenz und erektile Funktion (EF). Die Zahlen variieren in der Literatur erheblich und sind abhängig von der Zahl der Eingriffe pro Operateur, Alter der Patienten und der Qualität der Kontinenz und EF präoperativ [7]. Operateure mit großen OP-Zahlen (> 50 RPE/Jahr) erreichen mit anatomisch korrekter Operation (intraoperative schwere Komplikationen ausgenommen) Kontinenzraten zwischen 90–95 % (geringe Stressinkontinenz Grad 1 ausgenommen). Die Glaubwürdigkeit solcher Ergebnisse muss angezweifelt werden, da hinlänglich bekannt ist, dass die Inkontinenz der gesunden männlichen Bevölkerung ab dem 45. (3,6 %) bis zum 90. Lebensjahr (28,2 %) linear zunimmt [8].

Wesentlich komplizierter ist die Interpretation der Datenlage zur EF nach RPE. Voraussetzung für den Erhalt der EF ist die chirurgische Schonung der beiden Gefäßnervenbündel. Die EF nimmt mit zunehmendem Alter ab: von < 60a–75a von 93 auf 75 %. Einerseits liegen fast keine Daten über die präoperative EF vor, andererseits wird nach verschiedenen, kaum vergleichbaren Fragebögen postoperativ die Funktion abgefragt [9]. Die am besten geeigneten sind der IIEF-5 und der EPIC [10–12]. Patienten, deren EF erhalten bleibt, sodass Geschlechtsverkehr möglich ist, haben dennoch in hohem Maße nicht mehr die sexuelle Zufriedenheit wie vor der Operation. Verlust an Penisgröße, fehlende Ejakulation und das Wissen um die Grunderkrankung schränken die sexuelle Zufriedenheit erheblich ein [13–15, EBM IIa].

Blasenhalsstenosen (Anastomosenstrikturen) traten bis zu 20 % auf [16, EBM IIb]. Mit zunehmender Verbesserung der OP-Techniken gelten heute 5 % als gutes Ergebnis. Als Risikofaktoren gelten Blutung, prolongiertes Urinextravasat und Harnwegsinfekte.

■ Surveillance-Strategie beim PCa

Seit Langem ist bekannt, dass nicht alle Patienten mit einem PCa durch dieses auch in ihrer Lebenserwartung eingeschränkt werden. Diese Männer sterben mit, aber nicht an ihrem Karzinom.

Tatsächlich ist die Zahl der PCa in Autopsiestudien wesentlich höher als die Inzidenz- bzw. Mortalitätszahlen [17]. Seit Einführung des PSA in die Diagnostik ist überdies die Prävalenz der bei Autopsien gefundenen PCa gesunken [18].

Dies bedeutet logischerweise, dass bei einer immer verbesserten Diagnostik PSA, Steigerung der Biopsiezahl, neue Marker (z. B. PCa3) zwar immer mehr Männer mit einem PCa diagnostiziert werden, gleichzeitig aber auch der Prozentsatz der Männer mit einem nicht lebensbedrohlichen PCa steigt.

Das Risiko, an einem PCa zu versterben, betrug in der Prä-PSA-Periode 1:40 [19]. Das Verhältnis von der Inzidenz zur Mortalitätsrate stieg in der Europäischen Screening-Studie von 2,5:1 auf 17:1 [20]. Die Daten von Albertsen et al. zeigen, dass bei Männern mit einem Gleason-Score ≤ 6 , welche in ein Watchful-waiting-Programm aufgenommen wurden, die krankheitsspezifische Überlebensrate in einer Beobachtungszeit von 20 Jahren 80–90 % betrug [21].

Werden nun all diese Männer einer kurativen Therapie zugeführt, ist nicht nur die Zunahme eines Overtreatments vorprogrammiert, sondern auch die Zahl der therapieinduzierten Nebenwirkungen ansteigend.

Um diese Übertherapie zu vermeiden, wurde die aktive Überwachung („Active Surveillance“) in das Management des PCa eingeführt. Active surveillance (synonym werden in der Literatur auch die Begriffe „Active Monitoring“, „Expect-

tative Management“ oder „Deferred Treatment“ gebraucht) bedeutet, dass eine Therapie nicht sofort nach Diagnosestellung einsetzt, sondern mit regelmäßigen Kontrollen festgestellt wird, ob ein Therapiebedarf gegeben ist. Nicht zu verwechseln ist dies mit Watchful Waiting, da hier auf das Auftreten von Symptomen gewartet wird, bevor eine Therapie einsetzt.

Von der Idealvorstellung, nur das zu diagnostizieren, was auch therapiebedürftig ist, sind wir beim PCa meilenweit entfernt. Der beste Ansatz wären klare Richtlinien, ab wann die Diagnostik bei PCa-Verdacht einsetzen soll, um nur lebensbedrohliche PCa zu entdecken. Die Daten des Prostate-Cancer-Prevention-Trial zeigen, dass 15 % aller Männer mit einem PSA < 4 ng/ml Träger eines PCa sind und dass auch bei gegen Null gehenden PSA-Werten ein PCa nicht ausgeschlossen werden kann [22]. Ein lebensbedrohliches PCa kann somit auch bei sehr niedrigen PSA-Werten vorliegen.

Die offenkundige Heterogenität des PCa induziert den Wunsch nach Parametern, um aggressive und somit lebensbedrohliche Phänotypen erfassen zu können. Dies führte zur Entwicklung von Kriterien eines Niedrigrisikoprofils bei bioptisch diagnostiziertem PCa. Das Problem dabei ist, dass es derzeit keine wissenschaftlich nachgewiesenen Kriterien gibt, um die biologische Aggressivität des PCa exakt zu definieren. Dies wird auch durch die Zahl der verschiedenen vorgeschlagenen Profile verdeutlicht (Tab. 1). Darüberhinaus werden

Tabelle 1: Kriterien zur Definition eines Niedrigrisikoprofils (nach [32]).

Literatur	Kriterien
Epstein et al. [35]	Klinisches Stadium T1c, PSA-Dichte < 0,15 ng/ml/ml; kein Gleason-Grad 4- oder 5-Muster; < 3 von 6 Biopsien positiv < 50 % Tumor in einer der Biopsien
D'Amico et al. [36]	PSA ≤ 10 ng/ml; kein Gleason-Grad 4- oder 5-Muster; klinisches Stadium \leq cT2a
CaPSURE-Protokoll [37]	PSA ≤ 10 ng/ml; kein Gleason-Grad 4- oder 5-Muster; klinisches Stadium \leq cT2a; PSA-Dichte < 0,15 ng/ml/ml; < 33 % positive Biopsien
Choo et al. [38]	Klinisches Stadium T1c–cT2b, PSA < 15 ng/ml; Gleason-Summe ≤ 7
Patel et al. [39]	Klinisches Stadium < cT3, Gleason-Summe ≤ 7
Mohler et al. [40]	Klinisches Stadium T1c
PRIAS-Studie [41]	Klinisches Stadium T1c–cT2; kein Gleason-Grad 4- oder 5-Muster; PSA-Dichte < 0,2 ng/ml/ml; PSA ≤ 10 ng/ml; ≤ 2 positive Biopsien

immer neue Kriterien zur besseren Einschätzung publiziert, so z. B. die Ratio freies/gesamt-PSA, die jene Patientengruppe identifizieren soll, welche bereits bei Diagnosestellung einer aktiven Therapie zugeführt werden sollte [23].

Die Problematik, die den Niedrigrisikoprofilen inhärent ist, wird am Beispiel der Epstein-Kriterien verdeutlicht. Bei 366 Männern, welche diese erfüllten und radikal prostatektomiert wurden, zeigte sich, dass 24 % einen Gleason-Score 7–10 und somit ein nach der geltenden Einschätzung weitaus aggressiveres Karzinom hatten als angenommen [24]. Rezente Daten zeigen, dass Low-risk-PCa, die radikal prostatektomiert wurden, in etwa einem Viertel der Fälle Intermediate- oder High-risk-Tumoren waren [25, 26].

Nahezu die Hälfte aller neu diagnostizierten PCa Anfang des Jahrzehntes waren Low-risk-Tumoren [25], wobei diese Rate wahrscheinlich noch ansteigt. Da die Diagnostik immer früher beginnt, erhebt sich die Frage nach dem Risiko eines verzögerten Therapiebeginns. Warlick et al. konnten zeigen, dass das Risiko, einen inkurablen Tumor durch Surveillance und nachfolgende RPE zu erleiden, nicht ansteigt [28].

Unabdingbare Voraussetzung für eine Surveillance ist ein aufgeklärter Patient, der auch bereit ist, sich den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sowie den Rebiopsien zu unterziehen. Eine Progression im Gleason-Score und/oder eine PSA-DT < 3 Jahre geben dabei den Zeitpunkt für eine therapeutische Intervention vor [19].

Ein wesentlicher Punkt ist auch die psychosoziale Situation des Patienten. Gängiges Denkschema ist, dass die Diagnose PCa gleichbedeutend mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung ist, die einer sofortigen Intervention bedarf. Offenbar gibt es aber PCa-Phänotypen, die eher den Charakter einer chronischen Erkrankung haben. Dieser Umstand ist den meisten Patienten schwer zu vermitteln, sodass sich die wenigsten für die Active Surveillance entscheiden [29]. Patienten in einem Surveillance-Programm empfinden mehr Ängste, Krankheitsunsicherheit und Verlust an Lebensqualität verglichen mit thera-

pierten Patienten [30, 31]. Unklar ist ob diese „Nebenwirkungen“ belastender sind als diejenigen nach definitiver Therapie [32]. So konnte eine schwedische Studie keinerlei psychologische Unterschiede zwischen radikal operierten und Surveillance-Patienten 5 Jahre nach Diagnosestellung feststellen [33]. Fraglich ist, ob es hinsichtlich des „psychologischen Impacts“ geographische oder ethnische Unterschiede gibt.

Bei allen Kritikpunkten ist die Active-Surveillance-Strategie z. Z. die wohl wichtigste Methode, um ein Overtreatment zu vermeiden. Allerdings ist dies eine Entscheidung, die nur der Patient gemeinsam mit dem Urologen treffen kann.

■ Kurative Strahlentherapie beim PCa

Bei der Behandlung des PCa liegen keine Vergleichsstudien zur RPE, externen Strahlenbehandlung oder Brachytherapie (BT) bei lokalisiertem PCa vor.

Es stehen 2 grundlegende Strahlentechniken für die Behandlung des lokalisierten PCa zur Verfügung: Die Teletherapie, die wahlweise als dreidimensional konformale Radiotherapie (3D-CRT) oder als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) durchgeführt wird, sowie die transperitoneale BT, die wiederum entweder als Behandlung mit radioaktiven Permant-Seeds (Iod- bzw. Palladiumisotope) vorgenommen wird oder aber mittels HDR-BT als Boost bei großer lokaler Tumorload.

Die Wahl der entsprechenden Strahlenbehandlung wird einerseits anhand der vorliegenden Tumorklassifikation, Gleason-Score, Ausgangs-PSA, Alter des Patienten, Komorbiditäten und Lebenserwartung des Patienten getroffen.

Die Inklusion der pelvinen Lymphknoten in das Bestrahlungsvolumen wird unverändert kontrovers diskutiert. Die einzigen randomisiert prospektiven Studien, die den zusätzlichen Wert einer pelvinen Bestrahlung untersucht hatten, lassen verschiedene Interpretationen zu. Umgekehrt führt die größere Volumbelastung einer Lymphknotenbestrahlung zu einer höheren Morbidität, die durch

die Verwendung moderner teletherapeutischer Techniken allerdings moderat gehalten werden kann. Häufiger Usus ist die Bestrahlung der iliakalen Strombahn bei einem rechnerischen Risiko eines Lymphknotenbefalls von > 15 % [42–45, 60].

Technische Aspekte der externen Strahlentherapie

Nach der 3D-CT-Planung werden das Zielvolumen der Prostata mit einem entsprechend gewählten Sicherheitsabstand sowie die kritischen Nachbarorgane Blase und Rektum konturiert. Bei der 3D-CRT werden Felder an das Zielvolumen so adaptiert, dass anhand von Dosisvolumenhistogrammen eine homogene Dosisauslastung der Prostata bei weitgehender Schonung der Nachbarorgane erzielt werden kann. Die IMRT ermöglicht durch eine spezielle Ausstattung der Linearbeschleuniger mit Multi-Leaf-Collimatoren und inverser Bestrahlungsplanung eine bessere sphärische Anpassung der Dosis an das konkave Volumen der Prostata, wodurch vor allem im Rektumbereich eine bessere Schonung dieses Nachbarorgans gelingen soll.

Primäre Grundvoraussetzung für eine hochkonformale Applikation einer externen Bestrahlung ist aber die taggenaue Erfassung der Lage der Prostata, die durch die unterschiedlichen Füllungszustände von Rektum und Blase variieren kann. Dies gelingt durch die zusätzliche Ausstattung der Linearbeschleuniger mit Röntgensystemen, die neben Röntgenaufnahmen und Durchleuchtungen auch die Möglichkeit zur Durchführung von Computertomographien (Cone-Beam-CT) bieten. Am effizientesten können diese Techniken der so genannten bildgeführten Radiotherapie („Image-guided radiation therapy“, IGRT) nach vorangegangener Clipmarkierung der Prostata mittels röntgendichter Goldmarker angewendet werden [60]. Eine Sonderform der IMRT stellt die IMRT mit simultan integriertem Boost (SIB-IMRT) dar. Hierbei kommt es durch spezielle Feldgeometrien zu einer umschriebenen Dosiserhöhung in einem Hochrisikobereich des Bestrahlungsvolumens [50]. Eine neue Schwellentechnologie zur weiteren Konformation der Dosis stellen die so genannten adaptiven Arc-Therapien (V-MAT, Rapid-Arc) dar [48, 49].

Beim lokalisierten PCa werden üblicherweise Dosen zwischen 70 und 80 Gy, abhängig von der Risikogruppe in 35–40 Fraktionen und Einzeldosen von 1,8–2 Gy verabreicht. Daneben werden weitere Dosisescalationen durch höhere Einzeldosierungen und/oder erhöhte Gesamtdosen prospektiv geprüft. Bei der hypofraktionierten IMRT werden 70 Gy in 2,5 Gy-Fraktionen verabreicht [51]. Aufgrund der Biologie des PCa erwartet man sich höhere lokale Ansprechraten ohne wesentliche akute oder chronische Toxizitätszunahme.

Ultrahohe Dosierungen von 86,4 Gy mittels IMRT beim lokalisierten PCa zeigten eine gute Tolerabilität bei exzellenten frühen biochemischen Kontrollraten [52].

Die Wertigkeit der Dosisescalation in Kombination mit temporären Hormontherapien (HT) ist unklar. Eine Metaanalyse mit Kurzzeitandrogenblockade zeigt einen Überlebensvorteil, während Dosisescalationen allein nur bessere biochemische Kontrollen aufweisen. Eine Dosiserhöhung bei externer Radiotherapie in Kombination mit Kurzzeitneoadjuvanter Androgenblockade wird von den Autoren angedacht [53]. Allerdings sprechen sich Studienergebnisse einer randomisierten Phase-III-Studie, die 68 vs. 78 Gy bei PCa T1–T4 mit und ohne HT verglichen haben, dagegen aus. Es fand sich im 4-Jahres- und 7-Jahres-Follow-up in der Hochdosisgruppe ein Vorteil in der Rezidivfreiheit, jedoch kein Überlebensunterschied. Im 7-Jahres-Follow-up fanden sich allerdings in der Hochdosisgruppe deutlich vermehrte Grad-2-Rektumspätveränderungen [54, 55].

Inwieweit die interne Immobilisation des Rektums mittels Rektumballon einen Einfluss auf die Toxizitätsminderung im Rektum ergeben kann, ist umstritten. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass bei multifraktioneller Applikation interfraktionelle Set-up-Errors bis zu 5 mm zu verzeichnen waren [56, 57]. Hier bieten die Möglichkeiten der IGRT ein mutmaßlich höheres Potenzial zur Rektumschonung.

Transperineale BT

In Abhängigkeit vom Tumorstadium ist die BT im kurativen Ansatz eine Behandlungsoption. Zu Indikationen und

Techniken wird gesondert Stellung bezogen.

Zusammenfassung der definitiven Radiotherapie

(1) Externe Radiotherapie, 3D-CRT oder IMRT 70–74 Gy in 1,8–2 Gy Fraktionen:

- Lokalisierte PCa T1–T2 Low-risk und Intermediate-risk (PSA-Level < 20 ng/ml, Gleason-Score < 7.
- Bei Intermediate-risk zusätzlich Short-term-Androgenblockade (3 Monate neoadjuvant ± 6 Monate adjuvant).

(2) 3D-CRT 72–80 Gy mit neoadjuvanter und adjuvanter Androgenblockade:

- Lokal fortgeschrittene T3/T4-Karzinome (High-risk) PSA-Level > 20 ng/ml.
- Empfehlung zur Aufrechterhaltung AB nach Radiotherapie für 2–3a (gesichert für Score 8–10 u/o T3+)

(3) Transperineale interstitielle BT mit Permanent-Seeds:

- Kleine lokalisierte PCa max. Stadium T2a, Gleason-Score < 7, PSA ≤ 10 ng/ml, Prostatavolumen ≤ 50 ml ohne vorangegangene TURP.

(4) Transperineale interstitielle BT mittels HDR-Verfahren: Verfahren zur Dosisescalation nach perkutaner Radiotherapie (Boost-Option).

■ Interstitielle transperineale Seed-Implantation

Einführung

Für die Therapieentscheidung beim lokalisierten PCa müssen als objektive Kriterien Stadium, Gleason-Score, Ausgangs-PSA, Alter, Begleiterkrankungen, Lebenserwartung und -qualität berücksichtigt werden.

Die transperineale BT ist eine sichere und effiziente Methode, die unter bestimmten Bedingungen als Alternative zur RPE und Teletherapie eingesetzt werden kann.

Indikation

Grundvoraussetzung für eine lokale Therapie ist der weitestgehend sichere Ausschluss einer lokalen Progression. Da eine histologische Verifikation ohne RPE nicht möglich ist, basiert die Indikationsstellung zur BT auf dem Ergebnis der Stanzbiopsien (Zahl der positi-

ven Stenzen, Gleason-Score), der klinischen Untersuchung und dem Ausgangs-PSA. Abdomen-CT, MR der Prostata, Knochenszintigraphie und Cholin-PET können zusätzlich sinnvoll sein.

Gesichert ist die Indikation in den Stadien T1b–T2a (≤ 50 % positive Stenzen), N0, M0, Gleason-Score ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml, also den so genannten Low-risk-Tumoren. Es werden auch gute Ergebnisse berichtet, wenn in einer Grauzone nur einer der Risikofaktoren nicht eingehalten wird, z. B. T2b, PSA < 15 ng/ml oder Gleason-Score 7. Bei allen anderen Intermediate-risk- und High-risk-Gruppen ist die BT nur in Kombination mit der Teletherapie indiziert.

Kontraindiziert ist die Methode bei Patienten, denen eine Narkose nicht zuzumuten ist, nach Rektumchirurgie (Rektum-Ca, perineale Abszesse, Fistelbildungen) und entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei starken kognitiven Einschränkungen.

Eine relative Kontraindikation besteht bei Patienten nach TURP (hohes Risiko des Seed-Verlusts und für chronisch entzündliche Erkrankungen) und bei schlechtem IPSS-Score (hohes Risiko für akuten Harnverhalt und schwere Langzeitnebenwirkungen) sowie bei Antikoagulation und schwerem, bereits gefäßschädigendem Diabetes.

Technische Aspekte

Sind die allgemeinen Voraussetzungen erfüllt, ist bei allen Patienten zunächst die technische Durchführbarkeit durch eine Probelagerung und einen Planungsschall zu überprüfen. Eine Lagerung in Steinschnitt-Position muss möglich und die Prostata mit dem transrektalen US in allen Abschnitten vollständig einsehbar sein.

Als Nuklid hat sich das Jod-125 gegenüber dem Palladium-109 aufgrund seiner leichteren Verfügbarkeit weitgehend durchgesetzt. Zumeist wird die Aktivität mit 0,3–0,7 mCu gewählt, sodass für eine 30 ccm Prostata ca. 40–50 Seeds notwendig sind.

Bei der Probelagerung wird die Prostata in konsekutiven Schichten in den Planungsrechner eingespielt, Außenkon-

turen, Urethra und Rektum werden ein-gezeichnet und Seeds virtuell so platziert, dass > 90 % der Prostata eine Dosis von > 140 Gy (D90) erhalten und die Risikoorgane nicht die erlaubte Höchstdosis überschreiten. Durch Wahl der Stärke einzelner Seeds kann dieser Plan noch verfeinert werden.

Die Seeds werden passend für den Patienten bestellt und ca. 14 Tage später in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie appliziert. Während der Implantation wird die Lage jedes Seeds kontrolliert und bei Bedarf die Bestrahlungsplanung angepasst; der Eingriff kann ca. 1–2 h dauern.

24 h später kann der Patient entlassen werden, es ist lediglich eine medikamentöse antientzündliche Therapie für 2–4 Wochen notwendig. Besondere Strahlenschutzmaßnahmen im alltäglichen Leben sind nicht notwendig, bis zum vollständigen Abklingen der Aktivität nach einem Jahr ist von den Patienten ein entsprechender Ausweis bei sich zu tragen.

Resultate

Es liegen mittlerweile zahlreiche Langzeitergebnisse der Methode an einer großen Patientenzahl vor. Die 5-Jahres-Raten für das Überleben frei von einem biochemischen Rezidiv (bNED) werden mit 71–93 % angegeben, die Daten für das 10-Jahres-bNED mit 65–85 %.

Es wurde gezeigt, dass eine präzise Definition der Indikationskriterien und Risikofaktoren sowie eine exakte Planung und Durchführung der Therapie eine 5-Jahres-bNED von > 90 % ermöglicht und somit die Ergebnisse mit der RPE und der Hochdosisteletherapie vergleichbar sind.

Aufgrund der sehr geringen Strahlenbelastung durch die BT für das umliegende Gewebe ist bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Operation durchaus noch möglich, auch eine erneute Bestrahlung in Einzelfällen noch anwendbar.

Als akute und subakute Nebenwirkungen treten durch die Prostataschwellung vorübergehende Miktionsstörungen bis zum Harnverhalt auf, aber auch eine transiente ED oder sogar eine Inkontinenz können auftreten. Für die Lebens-

qualität stehen mögliche Langzeitnebenwirkungen im Vordergrund: bis zu 30 % berichten von Miktionsstörungen, bis zu 20 % von leichteren proktitischen Beschwerden. Stärkere Beeinträchtigungen, die auch eine Intervention nötig machen, sind für die Miktion mit bis zu 10 % durchaus erheblich, für das Rektum mit < 1 % eher selten. Auch eine ED kann mit einer Latenzphase von 3–5 Jahren mit einer Häufigkeit von 30–40 % auftreten, ist jedoch oft medikamentös sehr gut zu beeinflussen.

Generell gilt für die Häufigkeit und Ausprägung von Nebenwirkungen, dass diese durch eine strenge Indikationsstellung unter Berücksichtigung der o. g. Risikofaktoren weitgehend minimiert werden können. Bei der gemeinsamen Abwägung der Vor- und Nachteile der möglichen Therapieoptionen mit dem Patienten ist auf diese individuelle Situation besonders Rücksicht zu nehmen.

■ Alternative Verfahren

Einführung

Vorsorgeprogramme zur Früherkennung des PCa haben dazu geführt, dass eine größere Zahl von Männern mit der Diagnose eines lokal begrenzten PCa konfrontiert wird. In Kombination mit der aktuellen Lebenserwartung (Männer in Österreich haben bei ihrer Geburt im Jahr 2007 eine Lebenserwartung von 77,3 Jahre) werden diese Patienten auch einer kurativen Therapie zugeführt werden. RPE oder eine Form der Strahlentherapie (externe Bestrahlung oder interstitielle BT) sind etablierte und anerkannte Therapieoptionen.

Beide Therapien haben unerwünschte Nebenwirkungen, sodass einige Patienten diese Therapieformen ablehnen. Komorbiditäten der Patienten können die Durchführung einer der beiden Therapien verhindern, sodass Patienten und auch Urologen nach entsprechenden äquivalenten Therapiealternativen mit kurativem Ansatz und niedrigem Komplikationspotenzial suchen.

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) und Kryochirurgie wurden in den vergangenen 5–10 Jahren als alternative Behandlungsoptionen für das lokal begrenzte PCa ausgearbeitet und

teilweise in einer breiten klinischen Anwendung etabliert.

High-intensity focused ultrasound (HIFU)

Methoden und Technologie

High-intensity focused ultrasound ruft 2 therapeutisch wirksame Effekte hervor: Hitze- und Kavitationseffekte. Beide Mechanismen führen zu einer Koagulationsnekrose des Gewebes. Die Planung und Überwachung der Therapie erfolgt unter transrektaler Real-time-Sonographie.

Zurzeit ist die HIFU-Therapie für das lokal begrenzte PCa mit 2 Geräten möglich: Ablatherm® (EDAP-TMS SA, Vaulten Velin) und Sonablate® (Focus Surgery Inc., Indianapolis, USA). Beide Geräte basieren auf der prinzipiell gleichen Technologie.

Eine subvesikale Obstruktion bzw. ein BPH-Anteil muss vor HIFU-Therapie durch Niederdruck-TUR/P beseitigt werden [71].

Indikationen zur HIFU (EBM IIb)

Die Literaturrecherche ergibt mehrere Studien zur Therapie mit HIFU. Für die Anwendungen mit Ablatherm® sind (EBM C) inklusive einer multizentrischen Studie mit 402 Patienten [72] sowie mehrerer kleinerer Studien mit einer Patientenzahl zwischen 100–200, einem Abstract mit 969 Patienten und einer Nachsorgedauer von max. 7 Jahren verfügbar [73]. Für Sonablate® sind 2 nicht randomisierte Studien mit max. 250 Patienten und einer Nachsorgezeit von ca. 2 Jahren publiziert [74].

Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 70 Jahre alt und hatten ein PCa im klinischen Stadium T1–T2 ohne Hinweis auf Lymphknoten- oder eine Fernmetastasierung (cT1–2, N0M0). In den präoperativen Prostatabiopsien wurde ein Gleason-Score ≤ 7 (50–60 %; median 6) und ein PSA von 7–28 ng/ml sowie ein durchschnittliches Prostatavolumen von 20–37 ml beobachtet. 8–62 % der Patienten erhielten eine neo-adjuvante Therapie.

Resultate

Zu Begutachtung der HIFU-Therapieergebnisse wurden negative Prostata-

biopsien, „Disease free survival“ (DFS) und Anzahl der Patienten, welche einen PSA-Nadir von 0,5 ng/ml nach HIFU aufwiesen, verwendet.

Die meisten Studien berichten > 80–90 % negative Prostatabiopsien 3 Monate nach HIFU. Zwischen den Patienten mit HIFU (alte Studien) und TUR-P/HIFU-Kombinationstherapie konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden [75]. Die Anzahl negativer Biopsien war indirekt proportional zum PSA-Wert (89, 54 und 52 % bei PSA-Nadir < 0,2; 0,21–1,0 und > 1,00 ng/ml) [76].

Für die Patienten nach Ablatherm-Therapie wurden PSA-Nadirs $\leq 0,5$ ng/ml in 3–4 Monaten nach der HIFU erreicht. Dabei erreichten 42 % der High-risk-Patienten (\geq cT2c oder PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score > 7) den < 0,5 ng/ml Nadir gegenüber 77 % der Low-risk-Patienten [77–81]. Für Sonablate® sind solche Daten nicht vorhanden.

5-Jahres-DFS-Raten von 65–66 % und 7-Jahres-DFS-Raten mit 61 % wurden berichtet [9]. Dabei wurden positive Stanzbiopsie oder PSA > 1 ng/ml mit 3 aufeinander folgenden steigenden PSA-Werten als Diskriminationskriterien herangezogen [79, 81].

In einer rezenten Studie mit der längsten Nachsorgebeobachtung (mean 6,4 Jahre) war die DFS-Rate 59 % und eine 8-Jahre-overall-and-cancer-specific-survival mit 83 und 98 % angegeben [73]. Werden die Auswahlkriterien strenger gesetzt (positive Stanzbiopsie und PSA > 0,4 oder 0,2 ng/ml), beobachtet man 71,5 und 54 % DFS-Raten [80]. Primär niedriges Baseline-PSA ergibt höhere DFS-Raten.

Komplikationsprofil

Es wurden mehrere Komplikationen bei der HIFU-Therapie beschrieben. Die meisten betreffen Belastungsinkontinenz (7–9 %), Harnwegsinfektion (11–38 %), Blasenhalbs/Urethraströstenosen (6–15 %) und erektile Dysfunktion (20–77 %). Die Berichte über rektovesikale Fisteln von den Anfängen der HIFU wurden durch Einführung zusätzlicher Technologien und Sicherheitsfeatures praktisch eliminiert [73, 75, 79, 80, 82]. Die Kombination der TUR-P und HIFU gegenüber der HIFU alleine konnte die

Katheterverweildauer (von 40 auf 7 Tage) und damit auch die Rate der oben angeführten Komplikationen drastisch reduzieren [75].

Indikation für die HIFU in der klinischen Praxis

Primäre HIFU

Die Auswertung der vorhandenen Daten empfiehlt den ≥ 70 -jährigen Patienten mit einem verifizierten PCa im klinischen Stadium T1–T2 N0M0, Gleason-Score < 7, PSA < 15 ng/ml und einem Prostatavolumen < 40 ml nach TUR/P als ideal für eine HIFU-Therapieoption. Zusätzlich sollte das Komorbiditätsprofil und/oder die Ablehnung des Patienten für die RPE als Indikation für eine HIFU-Therapie gelten [83, 84].

Das Comité de Cancerologie der Association Française d'Urologie (AFU) empfiehlt HIFU für Patienten > 70 Jahre mit einer Lebenserwartung < 7 Jahre (oder jünger mit schwerwiegenden Nebenerkrankungen), im klinischen Stadium T1–T2 N0M0, Gleason-Score ≤ 7 (3+4), PSA ≤ 15 ng/ml, Prostatavolumen ≤ 50 ml und Ausbreitung des Tumors auf max. 4 von 6 „klassischen Prostatazonen“ [85]. Eine Kombinationstherapie TUR-P + HIFU wird empfohlen.

Kryotherapie

Beim Durchsuchen der aktuellen Literatur über die Kryotherapie des lokal begrenzten PCa fehlen Daten über Langzeitbeobachtungen, Effektivität, metastasenfrees Überleben („Metastasis-free survival“), prostataspezifisches Überleben („Prostate-specific survival“) oder „Overall survival“ (kein EBM-I-Level). Vorhanden sind prospektive Evaluationen, Berichte von Einzelinstitutionen und gepoolte Analysen („Pooled analysis“) [86–88].

Methode und Technologie

1960–1970 wurde die erste Generation der Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff durchgeführt und eine hohe Anzahl schwerwiegender Komplikationen (Harnröhrenverklebungen, Harninkontinenz, rektourethrale Fisteln und Urethrastrikturen) beobachtet [89]. Die neuesten Entwicklungen in den 1990er-Jahren mit Nutzung des Argons (Kühlung) und Heliums (Aufwärmung) für den biphasischen Kryozyklus sowie

ultraschallgezieltes Positionieren und Monitoring der Kryoläsionen mit urethraler Wärmeprotektion haben die Zahl und Schwere der Komplikationen drastisch reduziert [90].

Das Prinzip der Kryoablation ist Wärmeentzug aus und Wärmezufuhr in das Gewebe und basiert auf 2 Mechanismen: (1) die kryoinduzierte Zellapoptose [91, 92] und (2) therapiezyklusabhängigen Faktoren zur Maximierung der Kryodestruktion (Kühlungstemperatur, Aufwärmgeschwindigkeit, Wiederholung des Kühl-Aufwärmzyklus usw.) [93].

In den USA wurden 2005 aufgrund einer Analyse ca. 6680 Kryoablationen des PCa durchgeführt; für 2010 werden ca. 15.000 erwartet.

Indikationen zur Kryotherapie

Primäre Kryotherapie (EBM II 2/3)

Lokal begrenztes PCa jeglichen Grades (unabhängig vom Risiko) ohne Fernmetastasen. High-risk-Patienten brauchen wahrscheinlich eine multimodale Therapie. Es gibt nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit bezüglich T3-Tumoren. Die besten Resultate wurden bei Patienten mit PSA < 10 ng/ml erreicht [94, 95]. Patienten mit vorhergehender nichtprostatistischer Bestrahlung (Strahlenbelastung), entzündliche Darm- und Rektumerkrankungen sowie Patienten, welche eine RPE ablehnen, sind prinzipiell für eine Kryoablation geeignet. Eine vorangegangene TUR-P ist eine relative Kontraindikation für eine Kryotherapie. Die Größe der zu behandelten Prostata ist zu beachten (negative Korrelation der Outcomes mit zunehmender Drüsengröße). Die empfohlene Größe ist nicht klar definiert.

Subtotale Kryoablation mit minimalinvasiver Technik verbleibt vorerst nur als klinisch-experimentelles Konzept, Langzeitnachbeobachtungen liegen bisher nicht vor [96].

Salvage-Kryotherapie (EBM II-3)

Die Kryotherapie wird von Experten als kurative Behandlungsoption für Patienten nach Radiotherapie („Therapy failure“) mit organbegrenztem PCa, PSA < 10 ng/ml, PSA-Verdoppelungszeit (PSA-DT) < 16 Monate, mit einem Biopsienachweis und fehlenden Metastasen empfohlen. Der beste Zeitpunkt für die Kryotherapie ist nicht definiert (Beur-

teilung mithilfe von ASTRO-, Phoenix-Kriterien, PSA-DT usw.) [97–100].

Resultate

Die 5-Jahres-Resultate über das „Biochemical disease-free survival“ (bDFS) zeigen folgende Daten für Low-risk- (65–92 %), Intermediate-risk- (69–89 %) und High-risk- (48–89 %) Patienten [86, 87]. Die neuesten Daten des COLD-Registers (Cryoablation-On-Line-Database) zeigen gepoolte 5-Jahres-Ergebnisse: 85 % für Low-risk-, 73,4 % für Intermediate-risk- und 75 % für High-risk-Patienten eine „Biochemical Recurrence“ nach ASTRO-Kriterien zu entwickeln [101].

Komplikationsprofil

Urethrale Fisteln werden vor allem von Patienten nach vorangegangener Radiotherapie berichtet (0–2 %) [86, 87, 100], Blasenhalstenose (2–55 %) und Urethrastrikturen (2,2–17 %). Die Inzidenz einer geringgradigen Belastungsinkontinenz (1 Vorlage/Tag) wird von 1,3–19 % angegeben [102]. Die erektile Dysfunktion ist in 49–93 % im ersten Follow-up-Jahr beschrieben [86, 87, 100]. Das urethrale Verkleben („sloughing“) wurde trotz der Anwendung der wärmenden Schutzkatheter in bis zu 15 % beobachtet [103, 104]. Im Cochrane-Report waren es jedoch 3,9–85 % [105].

Im Jahr 2007 wurde ein systematisches Cochrane-Review durchgeführt. Die Autoren haben festgestellt, dass es keine randomisierte Studie gibt und somit der Evidenz-Level sehr gering ist. Die publizierten Arbeiten kommen praktisch alle aus den USA mit wenigen Ausnahmen (Donnelly et al. 2002, Kanada; Aus et al. 2002, Schweden). Die Autoren fassen zusammen, dass es zwar Hinweise auf mögliche Vorteile für den Patienten gibt, diese sind aber aufgrund der ungenügenden Evidenz nur schwer zu definieren. Die Patienten sollten aufgrund dieser Tatsachen ausreichend aufgeklärt werden, wenn sie sich für eine Kryotherapie entschließen [105].

Die Kryotherapie des PCa stellt in den Augen der Autoren dieses Berichts eine experimentelle Therapieoption dar.

Literatur:

1. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499–507.

2. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–8.

3. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 29–37.

4. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, Montorsi F, Studer UE. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1251–65.

5. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of $< = 10$ ng/ml and biopsy Gleason score of $< = 6$, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006; 97: 1173–8.

6. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 344–52.

7. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354–60.

8. Malmsten U, Milsom I, Molander U, Norlen L. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733–7.

9. Krupski TL, Saigal CS, Litwin MS. Variation in continence and potency by definition. *J Urol* 2003; 170: 1291–4.

10. Dalkin BL, Christopher BA. Potent men undergoing radical prostatectomy: a prospective study measuring sexual health outcomes and the impact of erectile dysfunction treatments. *Urol Oncol* 2008; 26: 281–5.

11. Penson DF. Quality of life following prostate cancer treatments. *Curr Urol Rep* 2000; 1: 71–7.

12. Mulholl JP. Defining and reporting erectile function outcomes after radical prostatectomy: challenges and misconceptions. *J Urol* 2009; 181: 462–71.

13. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–30.

14. Galvin DJ, Eastham JA. Critical appraisal of outcomes following open radical prostatectomy. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 297–302.

15. Schroeck FR, Donatucci CF, Smathers EC, Sun L, Albala DM, Polascik TJ, Moul JW, Krupski TL. Defining potency: a comparison of the International Index of Erectile Function short version and the Expanded Prostate Cancer Index Composite. *Cancer* 2008; 113: 2687–9 (EBM IIa).

16. Kao TC, Cruess DF, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, Thrasher JB, Mooneyhan RD, McLeod DG, Moul JW. Multi-center patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 858–64 (EBM IIb).

17. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379–85.

18. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 174: 1785–8.

19. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165–9.

20. Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005; 174: 489–94.

21. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2005; 293: 2095–101.

22. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New Engl J Med* 2003; 349: 215–24.

23. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008; 54: 1297–305.

24. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008; 54: 1306–13.

25. Louie-Johnson M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* 2009; 104: 1501–4.

26. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 1628–33.

27. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170: 21–5.

28. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer* 2006; 98: 355–7.

29. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA Jr, Carroll PR. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* 2008; 180: 1330–4.

30. Bailey DE Jr, Wallace M, Mishel MH. Watching, waiting and uncertainty in prostate cancer. *Journal of clinical nursing* 2007; 16: 734–41.

31. Litwin MS, Lubeck DP, Spitalny GM, Henning JM, Carroll PR. Mental health in men treated for early stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer* 2002; 95: 54–60.

32. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008; 112: 1650–9.

33. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *New Engl J Med* 2002; 347: 790–6.

34. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, et al. [Active surveillance for prostate cancer]. *Urologe A* 2008; 47: 261–9.

35. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160: 2407–11.

36. 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.

37. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, et al. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170: 2279–83.

38. Choo R, Klotz L, Danjou C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664–9.

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

40. Mohler JL, Williams BT, Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. *World J Urol* 1997; 15: 364–8.

41. Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PRIAS-Project. <http://www.prias-project.org>. 2007.

42. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RT0G 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; 15: 1307–16.

43. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 133.

44. Goldner G, Pötter R. Radiotherapy in lymph node-positive prostate cancer patients – a potential cure. *Front Radiat Ther Oncol* 2008; 41: 68–76.

45. Pontverdt D, Gaboriaud G, Flam T, et al. Conformal radiotherapy to 76 Gy in localized prostate cancer. Therapeutic modalities and preliminary results. *Cancer Radiother* 2008; 12: 78–87.

46. Soete G, De Cock M, Verellen D, Michielsens D, et al. X-ray-assisted positioning of patients treated by conformal arc radiotherapy for prostate cancer: comparison of setup accuracy using implanted markers versus bony structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 823–7.

47. Ullman KL, Ning H, Susil RC, Ayele A, et al. Intra- and inter-radiation therapist reproducibility of daily isocenter verification using prostatic fiducial markers. *Radiation Oncology* 2006; 1: 2.

48. Vargas C, Yan D, Kestin LL, Krauss D, et al. Phase II dose escalation study of image-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer; use of dose-volume constraints to achieve

- rectal isototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 141–9.
49. Jereczek-Fossa BA, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, et al. Dose escalation for prostate cancer using the three-dimensional conformal dynamic arc technique: analysis of 542 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 784–94.
50. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, De Neve W, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 799–807.
51. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1424–30.
52. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 330–7.
53. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1056–65.
54. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990–6.
55. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 980–8.
56. Wang CW, Chong FC, Lai MK, Pu YS, et al. Set-up errors due to endorectal balloon positioning in intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84: 177–84.
57. Elsayed H, Bölling T, Moustakis C, et al. Organ movements and dose exposures in teletherapy of prostate cancer using a rectal balloon. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 617–24.
58. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315–21.
59. Colberg JW, Decker RH, Khan AM, McKeon A, et al. Surgery versus implant for early cancer: results from a single institution, 1992–2005. *Cancer J* 2007; 13: 229–32.
60. Roach M 3rd. Targeting pelvic lymph nodes in men with intermediate- and high-risk prostate cancer, and confusion about the results of the randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 16–7.
61. Nairz O, Merz F, Deutschmann H, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 663–7.
62. Deger S, Boehmer D, Roigas J, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 441–8.
63. Ghadjari P, Keller T, Rentsch CA, et al. Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediate-risk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy. *Brachytherapy* 2008; 8: 45–51.
64. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 2008; 12: 512–4.
65. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRO/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315–21.
66. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5298–304.
67. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 31–40.
68. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33.
69. Potters C, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1562–6.
70. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshahk M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 327–33.
71. Acher PL, Hodgson DJ, Murphy DG, Cahill DJ. High-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 28–32.
72. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17: 673–7.
73. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008; 72: 1329–33.
74. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006; 97: 56–61.
75. Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 248–52.
76. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006; 98: 537–9.
77. Chaussy C, Thuroff S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2001; 15: 437–40.
78. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. *Mol Urol* 2000; 4: 179–82.
79. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51: 381–7.
80. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004; 63: 297–300.
81. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 439–43.
82. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 585–90.
83. Acher PL, Thwaini A, Shergill IS, Barua JM. High-intensity focused ultrasound: a potential salvage treatment for recurrent prostate cancer following radiotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 969–70.
84. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, Soulie M, Prapotnich D, Cathelineau X, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *J Endourol* 2005; 19: 693–701.
85. Conort P. Resultats a cinq ans du traitement du cancer prostatique localise par ultrasons focalise de haute intensite (HIFU). Rischmann P, Bensadoun H, editors. Abstract for the 101st Congres Francais d'Urologie, 2007; 14–17.
86. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (Suppl 1): 3–11.
87. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PM, Robinson JW, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 2002; 60: 645–9.
88. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57: 518–23.
89. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133: 259–63.
90. Cohen JK, Miller RJ, Shuman BA. Urethral warming catheter for use during cryoablation of the prostate. *Urology* 1995; 45: 861–4.
91. Baust JM, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery – a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology* 2004; 48: 190–204.
92. Clarke DM, Robilotto AT, Van Buskirk RG, Baust JG, Gage AA, Baust JM. Targeted induction of apoptosis via TRAIL and cryoablation: a novel strategy for the treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 175–84.
93. Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK, Belldegrin AS. Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template-technique and preliminary results. *Urology* 2001; 58: 988–93.
94. Long JP. Is there a role for cryoablation of the prostate in the management of localized prostate carcinoma? *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 675–90.
95. Bahn DK, Lee F, Silverman P, Bahn E, Badalament R, Kumar A, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 111–4.
96. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 180: 1993–2004.
97. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, Touma N, Moore K, Downey DB. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol* 2001; 165: 1937–41.
98. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Weber B, Robinson JW, Brasher PM, et al. Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 235–42.
99. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007; 100: 760–4.
100. Prepelica KL, Okeke Z, Murphy A, Katz AE. Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes. *Cancer* 2005; 103: 1625–30.
101. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Pisters LL, Katz AE. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008; 180: 554–8.
102. Ellis DS, Manny TB Jr, Rewcastle JC. Cryoablation as primary treatment for localized prostate cancer followed by penile rehabilitation. *Urology* 2007; 69: 306–10.
103. Benoit RM, Cohen JK, Miller RJ Jr. Cryosurgery for prostate cancer: new technology and indications. *Curr Urol Rep* 2000; 1: 41–7.
104. De La TA, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000; 85: 281–6.
105. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005010.

Korrespondenzadresse:*Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Höltl**Urologische Abteilung**Kaiser-Franz-Josef-Spital**A-1100 Wien, Kundratstraße 3**E-Mail: wolfgang.hoeltl@wienkav.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](#)