

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Metastasiertes Prostatakarzinom  
und palliative Maßnahmen**

Zielinski C, Hobisch A, Leitha T

Lunglmayr G, Kramer G

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft*

*2) (Ausgabe für Österreich), 61-73*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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

## Metastasiertes Prostatakarzinom und palliative Maßnahmen

C. Zielinski<sup>1</sup>, A. Hobisch<sup>2</sup>, T. Leitha<sup>3</sup>, G. Lunglmayr<sup>4</sup>, G. Kramer<sup>5</sup>

**Kurzfassung:** Das metastasierte Prostatakarzinom (PCa) stellt eine fortgeschrittene Krankheitsentität dar, der mit entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Schritten begegnet

werden muss. Im vorliegenden Kapitel wird auf diese spezielle Krankheitssituation eingegangen und diagnostische radiologische und szintigraphische Methoden, endokrine und chemothe-

rapeutische Therapieformen sowie urologische palliative Maßnahmen dargestellt. **J Urol Urogynäkol 2010; 17 (Sonderheft 2): 61–73.**

### ■ Stellenwert der neuen bildgebenden Verfahren in Diagnose und Therapie des PCa

Die Diagnose des Prostatakarzinoms (PCa) stützt sich derzeit vorwiegend auf das Ergebnis der transrektalen Ultraschall- (TRUS-) gezielten Biopsie. Allerdings weist diese zahlreiche Limitationen auf, weswegen eine bildgebende Modalität erforderlich ist, die neben der genauen Detektion und Lokalisation des PCa ein lokales Staging und ein adäquates Follow-up nach Therapie ermöglicht. Obwohl die T2-gewichtete MR-Bildgebung mittlerweile weitverbreitet in der prätherapeutischen Diagnostik des PCa zum Einsatz kommt, gibt es auch hier Limitationen hinsichtlich unzureichender Sensitivität und Spezifität bei der Detektion und Lokalisation von Karzinomen. Um die diagnostische Performance der MRT zu verbessern, wurden verschiedene Zusatzverfahren entwickelt. Dazu zählen neben der zusätzlichen Anwendung einer Endorektal- in Kombination mit einer Body-Phased-Array-Spule, die dynamische kontrastmittelverstärkte, die diffusionsgewichtete MRT und die MR-Spektroskopie der Prostata. Die wesentlichen Vorteile dieser neuen Verfahren liegen in der höheren Tumordetektionsrate in der Primärdiagnostik, dem akkurateren Tumor-

staging, der verbesserten Operations- und Bestrahlungsplanung sowie in der Nachsorge.

### MRT und TNM-Staging beim PCa

Von allen bildgebenden Verfahren zeichnet sich die MRT durch die höchste Treffsicherheit im lokalen Staging des PCa aus [1]. Sowohl bei der Unterscheidung zwischen lokal begrenztem und fortgeschrittenem PCa mit extrakapsulärer Ausdehnung von > 1 mm, als auch bei der Beurteilung der Samenblaseninfiltration kann durch die MRT die Treffsicherheit deutlich erhöht werden. Da der Strahlentherapie bei der Behandlung des PCa ein zunehmend größerer Stellenwert zukommt, gewinnt die korrekte Ausdehnungsdiagnostik an Bedeutung. In der Beurteilung der Lymphknotenmetastasierung kam der MRT aufgrund eingeschränkter Sensitivität und Spezifität bislang kein Stellenwert zu. In rezenten klinischen Studien konnte durch den Einsatz von MR-Kontrastmitteln mit ultrakleinen supraparamagnetischen Eisenoxidpartikeln (USPIO) die Treffsicherheit in der Verifizierung von Lymphknotenmetastasen deutlich verbessert werden [2, 3]. Die Eisenpartikel werden hierbei von Makrophagen phagozytiert, welche wiederum in gesunden Lymphknoten zu einer Signalauslöschung führen. In befallenen Lymphknoten kommt es zu einer Verdrängung der Makrophagen und damit zu keiner Signalauslöschung. Das Verfahren weist aufgrund der besseren Ortsauflösung zudem eine höhere Detektionsrate als die Cholin-PET-CT auf, mit dem zusätzlichen Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. Eine Limitation ergibt sich allerdings durch das

allergoide Potenzial der USPIO-Kontrastmittel mit Nebenwirkungen in 10–30 % der Fälle. Beim Fernmetastasen-Staging spielt die MRT bislang eine untergeordnete Rolle. Hier stellt nach wie vor die Skelettszintigraphie in der Diagnostik einer ossären Metastasierung die Methode der Wahl dar, wobei die Ganzkörper-MRT in neuen Studien viel versprechende Resultate zeigt.

### Neue Ultraschall-Technologien

Der transrektale Ultraschall (TRUS) kommt aufgrund seiner geringen Sensitivität und Spezifität vorwiegend im Rahmen der TRUS-gezielten Nadelbiopsie zum Einsatz. Zwar kann durch die farbkodierte Duplexsonographie die Vaskularisation visualisiert werden, die Darstellung langsamen Blutflusses in Tumorgefäßen ist jedoch limitiert. Erst durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmittel konnte eine deutlich verbesserte Darstellung der Tumovaskularisation erreicht werden. Dabei handelt es sich um kleinste Gasbläschen mit einer Größe < 10 µm und einer Hülle aus Galaktose oder Lipiden. In Kombination mit dem B-Bild-Harmonic-Sonographieverfahren stellen diese Kontrastmittel derzeit die zukünftigsträchtesten Verfahren in der PCa-Diagnostik dar. In mehreren Studien wurde eine signifikante Steigerung der Detektionsrate des PCa im Vergleich zur konventionellen TRUS nachgewiesen [4]. Ein weiteres viel versprechendes Verfahren ist die Elastosonographie. Hierbei kann Tumorgewebe von gesundem Gewebe differenziert werden, da es eine höhere Gewebehärte und herabgesetzte Elastizität aufweist. Erste Studien an radikalen Prostatektomiepräparaten be-

Aus der <sup>1</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, <sup>2</sup>Abteilung für Urologie, LKH Feldkirch, <sup>3</sup>Abteilung für Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie, Donauespital – SMZ Ost der Stadt Wien, dem <sup>4</sup>Karl-Landsteiner-Institut für Angiologie, Landeskrankenhaus Wien/Weinviertel-Mistelbach, der <sup>5</sup>Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

scheinigen der Methode eine Sensitivität und Spezifität von bis zu 80 % [5]. Auch bei sonographisch gezielten Biopsien konnte durch den additiven Einsatz der Elastosonographie einerseits die Detektionsrate signifikant erhöht, andererseits die Anzahl der erforderlichen Stanzzyylinder verringert werden [6].

### Zusammenfassung und Ausblick

Neben der TRUS-gezielten Biopsie und der konventionellen T2-gewichteten MR-Bildgebung verbessern neue MR-Techniken wie die dynamische kontrastmittelverstärkte, die diffusionsgewichtete MRT und die MR-Spektroskopie die Detektion und Lokalisation beim PCa und liefern wertvolle Informationen zum biologischen Tumorverhalten, -volumen und Lokalstaging. Limitierend sind allerdings das Fehlen standardisierter Protokolle, großer randomisierter Vergleichsstudien zu den einzelnen Techniken und geringe Genauigkeit in der Zentralzone. Beim Tumorstaging zeigt die MRT eine höhere Treffsicherheit als die herkömmlichen Verfahren und wird ebenso wie bei der Strahlentherapieplanung an Bedeutung gewinnen. In der Beurteilung des Therapieerfolgs ist der PSA-Serumspiegel nach wie vor der zentrale Parameter. Für die Therapieplanung und die Lokalisation des Tumorrezidivs kommt der Bildgebung ein hoher Stellenwert zu. Die Sonographie eignet sich zur Beurteilung von Harnblasenentleerungs- und Harntransportstörungen infolge Narbenbildungen und zum Nachweis von Metastasen in der Leber, ist aber in der weiterführenden Metastasendiagnostik oder der Detektion des Lokalrezidivs nicht sensitiv genug. Der Stellenwert der Schnittbildverfahren liegt in der Erkennung von Metastasen bei PSA-Werten > 10 ng/ml. Die Sensitivität der CT zum Lokalrezidivnachweis ist gering, sodass ihre Bedeutung vorwiegend in der Planung einer externen Strahlentherapie liegt. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen wird in Zukunft der Acetat/Cholin-PET-CT ein größerer Stellenwert zukommen. Die Ganzkörperskelettuntersuchung mittels MRT ist der Skelettszintigraphie beim Nachweis der Knochenmetastasierung überlegen und wird in Zu-

kunft vermutlich die Methode der Wahl darstellen. Die USPIO-MRT mit ultrakleinen supraparamagnetischen Eisenoxidpartikeln stellt im Nodalstaging eine viel versprechende Methode dar. Die bislang in Europa noch nicht zugelassene Immunszintigraphie mit Indium<sup>111</sup>-markierten monoklonalen Antikörpern gegen das prostata-spezifische Membran-Antigen könnte in der Diskriminierung eines lokalen vs. systemischen Rezidivs zum Einsatz kommen.

### ■ Nuklearmedizinische Methoden in der Diagnostik und Therapie des metastasierten PCa

Nuklearmedizinische Methoden existieren sowohl für die Darstellung der Knochen- und Weichteilmetastasen des PCa als auch für die palliative Schmerztherapie der Knochenmetastasen.

Für die Indikationsstellung zu einer Radionuklidtherapie sind konventionelle Knochenszintigraphien (und Na-F-18-PET) geeignet, d. h. ein hohes Uptake im diagnostischen Scan sagt eine ausreichende Aufnahme des Therapeutikums in den Knochenmetastasen voraus (Targeted Therapy). Bei singulärer Knochenmetastase und/oder Frakturgefährdung wird eine perkutane Radiatio vorzuziehen sein, bei multiplen schmerzhaften Knochenmetastasen sollte eher frühzeitig an eine Radionuklidtherapie gedacht werden.

### Imaging

Auf das Imaging wurde bereits in den Teilberichten zum „Biochemischen Rezidiv“ und im Kapitel „Diagnostische Maßnahmen“ eingegangen.

### Darstellung von Knochenmetastasen

- Die konventionelle Knochenszintigraphie ist sensitiver für Knochenmetastasen, als die konventionelle Radiologie [7].
- Für die Magnetresonanz wird in einigen Studien eine im Vergleich zur Knochenszintigraphie höhere Treffsicherheit postuliert, jedoch kann sie die Knochenszintigraphie nur ersetzen, wenn sie ebenfalls als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt wird. Ansonsten empfiehlt sich m. E. die

Knochenszintigraphie als Suchtest und die MR als Bestätigung einer Metastasierung.

- Während im primären Staging eine enge Korrelation zwischen PSA-Spiegel und der Wahrscheinlichkeit von szintigraphisch nachweisbaren Knochenmetastasen (Cut off < 10–20) gut dokumentiert ist [8], sind die Daten für das Relapse-Staging weniger hart, es existieren aber Nomogramme, um die Wahrscheinlichkeit von Knochen-SBL abzuschätzen. Bei PSA < 5 und Verdoppelungszeit > 10 Monate ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Bildgebung gering [9, 10].
- Bemerkenswert ist, dass Schmerzfreiheit Knochenmetastasen nicht sicher ausschließt [11].
- Die höchste Sensitivität wird für die Hybridbildgebung F-18-PET/CT, gefolgt von F-18-PET, Tc-99m Knochen-SPECT und schließlich dem konventionellen planaren Ganzkörper-scan angegeben [12].

### Darstellung von Lymphknoten und Knochenmetastasen mittels PET

- Limitierend ist die Methodenauflösung zu berücksichtigen, d. h., die Sensitivität nimmt bei Tumordurchmesser < 5 mm rasch ab.
- FDG-PET, FDG-PET/CT ist in der Regel nicht hilfreich [13], obwohl rasch wachsende (entdifferenzierte) Tumoren im Einzelfall dargestellt werden können. Wird PET beim PCa eingesetzt, ist Acetat- oder Cholin-PET anzuwenden. Die publizierten Daten erlauben keine Differenzialindikation für einen dieser Tracer.
- Im Gegensatz zu den oben genannten Daten für den Knochenscan kann bei metabolisch gesichertem Rezidiv kein sicherer PSA-Cut-off angegeben werden. Bei metabolisch gesichertem Rezidiv nach RPE sind richtig positive Ergebnisse im zweistelligen Prozentbereich auch bei Werten < 1–2 ng/ml publiziert [14].
- Hinsichtlich des Effekts einer Androgenblockade und/oder Radiatio liegen widersprüchliche Literaturangaben vor. Nach eigenen Erfahrungen reduziert eine effektive, d. h., PSA-senkende Androgenblockade die Wahrscheinlichkeit einer richtig positiven PET, sodass in der Regel in dieser Situation eine PET wenig hilf-

reich ist. Im Gegensatz sieht man bei PSA-Relapse unter Androgenblockade häufig richtig positive Befunde trotz weiterlaufender Therapie.

### Palliative Schmerztherapie mit Radionukliden

In Österreich werden sowohl der reine Betastrahler Strontium-89-Chlorid als auch die an Polyphosphonate gebundenen kombinierten Beta/Gammastrahler Rhenium-186 bzw. Samarium-153 zur palliativen Schmerztherapie von osteoplastischen Knochenmetastasen verwendet. Cross-Over-Studien zwischen den Substanzen fehlen, in der klinischen Gesamtwirkung scheinen die Substanzen vergleichbar [15]. Es besteht jedoch eine Korrelation zwischen physikalischer und biologischer Halbwertszeit einerseits und Wirkungseintritt und -dauer andererseits (Tab. 1) [16].

Doppelblindstudien liegen für Sr-89 [17], Sm-153 [18] und Re-186 [19] vor. Ein gutes bis sehr gutes Ansprechen ist in zwei Drittel der Patienten zu erwarten. Der Nachweis einer linearen Dosis-Wirkung-Beziehung fehlt.

Die ausführlichste Literatur liegt für Sr-89 und Sa-153 vor [20]. Die Kombination mit einer Low-dose-Chemotherapie verstärkt die Schmerz palliation und es gibt Hinweise auf ein verlängertes Survival [21–23]; der additive Effekt war in manchen Studien aber eher gering [24]. Es gibt Hinweise, dass das Neuauftreten von Knochenmetastasen reduziert wird. Als Adjuvans zu einer perkutanen Bestrahlung hatte zumindest Sr-89 [25] keine Effekte.

Sowohl Bisphosphonate als auch eine Radionuklidtherapie scheinen die ossäre Metastasierung günstig zu beeinflussen, ohne jedoch eine Lebensverlängerung zu erreichen [26]. Zu beachten ist, dass eine parallele Bisphosphonattherapie zumindest theoretisch die Radionuklidaufnahme in die Knochenmetastasen reduziert könnte, in einer klini-

schen Studie war dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar [27]. Bei drohender Spinalkompression ist die perkutane Radiatio am wirksamsten, jedoch konnte auch für Sr-89 und Bisphosphonate eine sehr gute protektive Wirkung gezeigt werden [28].

Im Gegensatz zur häufig geübten Praxis, eine Radionuklidtherapie erst als *ultima ratio* nach dem Ausschöpfen aller anderen Therapieoptionen zu verwenden, sollte eher ein frühzeitiger Einsatz erfolgen, da hier der analgetische Effekt größer ist als im Spätstadium [29, 30].

Die Toxizität ist in der Regel gering und bezieht sich ausschließlich auf eine vorübergehende, nicht substitutionspflichtige Knochenmarksdepression. Der Nadir für Re-186 und Sm-153 ist in ca. 4 Wochen, eine Restitutio in ca. 8 Wochen zu erwarten; für Sr-89 verschieben sich diese Angaben um ca. 2 Wochen nach hinten.

Eine kurzfristige Schmerzverstärkung einige Tage nach Verabreichung (Flare-Phänomen) ist in bis zu 50 % der Patienten möglich und muss vor einer Reduktion der Schmerzmedikation bedacht werden.

Soweit mikrodosimetrisch abschätzbar, ist im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie durch eine Therapie mit offenen Radionukliden in der Regel keine ausreichend hohe Herddosis zu erzielen, um eine Elimination des Tumorgewebes erwarten zu können.

Auch wenn vereinzelt über Regression von Knochenmetastasen (Sr-89) berichtet wird und eine Wirkung auf subklinische Mikrometastasen postuliert wurde, die zu einer Überlebensverlängerung führen, so liegen dafür derzeit keine evidenzbasierten Beweise vor [31]. Die Schmerzlinderung wird auch weniger durch eine Größenreduktion des malignen Gewebes als durch die

entzündungshemmende und somit anti-ödematöse Wirkung am Zielort erklärt.

An eine Therapie mit offenen Radionukliden sollte stets gedacht werden, wenn:

1. ein positives Ganzkörperknochenszintigramm/F-18-Na-Fluorid-PET mit multiplen Herden vorliegt **und**
2. Knochenschmerzen angegeben werden.

Der Patient sollte überdies folgende Voraussetzungen erfüllen [32–34]:

- Lebenserwartung > 3 Monate,
- Karnofsky-Index (KI) > 40 %,
- Ausreichende Knochenmarksfunktion (Hb > 90 g/l, Thrombozyten > 100 × 10<sup>9</sup>, Leukozyten > 4,0 × 10<sup>9</sup>/l\*),
- Ausreichende Nierenfunktion (GFR > 30 ml/min), gute Hydrierung,
- Eine mögliche Rückenmarkskompression muss durch lokale Metastasen abgeklärt sein (MRI).\*\*
- Eine disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC) sollte ausgeschlossen sein.

### Optionen der Androgen-deprivation beim metastasierten PCa

Die Androgendeprivation (ADT) steht an erster Stelle in der Behandlung des PCa mit Fernmetastasen. Über 80 % der Patienten reagieren mit einer Besserung der klinischen Symptome, einer Volums-abnahme und temporärer Wachstums-hemmung des Tumors. Das progressionsfreie Überleben bei Knochenmetastasen liegt zwischen 12 und 33, das Gesamtüberleben zwischen 23 und 37 Monaten.

Die ADT hat lediglich palliative Wirkung. Nach unterschiedlicher Therapiedauer tritt ein Verlust der Androgensensitivität mit Progress der Erkran-

\* Im Einzelfall und unter speziellen Therapiebedingungen lassen sich auch niedrigere Grenzwerte vertreten. Die Deutsche Gesellschaft sieht z. B. 2600 Leukozyten und 60.000 Thrombozyten als unteres Limit.

\*\* Es handelt sich bei einer gesicherten Rückenmarkskompression um keine absolute KI; ggf. wird ein modifiziertes therapeutisches Vorgehen (neurochirurgisch, lokal perkutane Strahlentherapie, Steroidtherapie, ...) erforderlich.

**Tabelle 1:** Eigenschaften der verwendeten Radionuklide (mod. nach [16])

Radio-pharmakon	Phys. Halbwertszeit (d)	Einzelaktivität	Ansprechzeit (d)	Wirkdauer (Wochen)	Wiederholung (Monate)
Sr-89-Chlorid	50,5	148 Mbq	14–28	12–26	> 3
Re-186-HEDP	3,7	1,3 GBq	2–7	8–10	> 2
Sm-153-EDTMP	1,9	37 MBq/kg	2–7	12–16	> 2



kung ein. Seit > 60 Jahre zählt die subkapsuläre Orchidektomie zum Standardverfahren, um den Testosteronspiegel im Tumor zu senken. Inzwischen wurde eine Reihe alternativer Optionen mit der Zielsetzung entwickelt, die Effizienz der ADT zu erhöhen und die kastrationsbedingten Nebenwirkungen zu minimieren.

### Operative und pharmakologische Kastration

#### Subkapsuläre Orchidektomie

Die bilaterale subkapsuläre Entfernung des Hodengewebes führt innerhalb von 3–12 h zur irreversiblen Senkung des zirkulierenden Testosterons in den Kastrationsbereich [35, EBM 2b]. Die Entwicklung neuer Testosteron-Assays mit höherer Sensitivität hat dazu geführt, dass der bisherige Diskriminanzwert für die Kastration neu definiert und von 50 auf 20 ng/dl herabgesetzt wurde [36, EBM 2b].

Die Vorteile der Orchidektomie liegen in den niedrigen Behandlungskosten und einer sicheren Compliance. Der Eingriff ist technisch einfach und kann in regionaler Anästhesie vorgenommen werden. Die subkapsuläre Methode hat einen kosmetischen Vorteil im Vergleich zur kompletten Hodenentfernung. Nachteile sind psychische Belastungen durch die operative Entfernung des Hodengewebes und die Irreversibilität, die eine intermittierende ADT ausschließt. Häufige lokale Komplikationen sind Wundheilungsstörungen und Epididymitis.

#### GnRH-Agonisten

GnRH-Agonisten werden in Form von 3-Monatsdepots (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) seit > 15 Jahren angeboten und weisen eine weitaus höhere Akzeptanz auf als die Orchidektomie. Die chemische Struktur ist ähnlich dem physiologischen GnRH-Dekapeptid, welches die hypophysäre LH-Produktion stimuliert. GnRH-Agonisten werden mit höherer Affinität als das physiologische Dekapeptid an die hypophysären GnRH-Rezeptoren gebunden. Nach initialer Stimulation tritt eine Abregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse ein. Das zirkulierende Testosteron steigt initial über 3–5 Tage nach Therapiebeginn an (biochemischer Flare) und fällt danach prozahiert innerhalb von 21–28 Tagen auf den Nadir ab. Die kontinuierliche Ap-

plikation von GnRH-Agonisten hat eine reversible chemische Kastration zur Folge.

Im Zusammenhang mit dem initialen Testosteronanstieg kann ein klinischer Flare auftreten, welcher sich in einer Zunahme obstruktiver Miktionsstörungen, Hydronephrose, Metastasenschmerzen bis hin zur Rückenmarkskompression mit Querschnittssymptomatik äußern kann [37, EBM 1a]. Ein hohes Risiko besteht bei symptomatischen Patienten mit hohem Tumolvolumen und Knochenmetasen. Das klinische Flare-Phänomen kann durch temporäre Applikation eines steroidalen Antiandrogens wie Cyproteronacetat (Androcur) vor Behandlungsbeginn und über einen Zeitraum von 14 Tagen unterdrückt werden. Mit einer längeren Verabreichung eines Antiandrogens bis zu 28 Tage nach Behandlungsbeginn kann ein rascherer Kastrationseffekt im Tumor erzielt werden. Ein steroidales Antiandrogen hat den Vorteil, dass infolge der gestagenen Partialfunktion das Testosteron im Plasma gesenkt wird.

In rund 10 % der Patienten wird mit konventionellen 3-Monatsdepots ein Abfall des Testosteronspiegels nicht < 50 ng/dl erzielt [38, 39; EBM 2b]. Eine Testosteronbestimmung im Abstand von 4–6 Wochen nach Therapiebeginn ermöglicht, derartige Non-Responder zu identifizieren und auf alternative Therapieformen wie die Orchidektomie oder eine Langzeitkombination des GnRH-Agonisten mit einem Antandrogen umzusteigen. Mit einer neuen Applikationsmethode von Leuprorelinacetat in einem Matrixgel kann Testosteron in 94–98 % < 20 ng/dl gesenkt werden [40, EBM 2b]. Die Therapie mit konventionellen GnRH-Agonisten erwies sich äquieffektiv zur Orchidektomie und Diethylstilboestrol (DES) [41, EBM 1a]. Es liegen derzeit keine schlüssigen Daten vor, wonach eine Senkung des zirkulierenden Testosterons auf < 20 ng/dl zu besseren klinischen Resultaten führt.

Die Vorteile der GnRH-Agonisten im Vergleich zur Orchidektomie liegen in der höheren Akzeptanz und der Reversibilität. Letztere ermöglicht es, eine intermittierende ADT durchzuführen. Die Kenntnisse über das Verhalten der Testos-

teronspiegel nach längerer Therapiedauer oder mehrfach zyklischen Applikationen sind noch lückenhaft.

GnRH-Agonisten sind kostenintensiver als die Orchidektomie. Die Nebenwirkungen unterscheiden sich nicht relevant von jenen der Orchidektomie und sind in erster Linie auf den hochgradigen Testosteronabfall zurückzuführen. Die Libido und erektile Funktion gehen bei nahezu allen Patienten verloren. Hitzewallungen treten in > 60 % auf. Der Testosteronverlust führt zu einer Abnahme der Produktion inhibitorischer Faktoren (Endorphine), die auf das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus einwirken. In der Folge können zentrale adrenerge Substanzen das Zentrum stimulieren. Durch die periphere Vasodilatation kommt es zu Hitzewallungen, die in > 90 % der Patienten mit Cyproteronacetat (Androcur, 3× 100 mg/Tag) erfolgreich behandelt werden können [42, EBM 3].

Weitere Nebenwirkungen betreffen den Lipidstoffwechsel, der durch Testosteron beeinflusst wird. Ein hochgradiges Testosterondefizit kann zu Dyslipidämie, Adipositas, Abfall der Insulinsensitivität, metabolischem Syndrom, Diabetes und kardiovaskulären Komplikationen führen [43, EBM 3]. Die Datenlage über die kardiovaskulären Komplikationen ist allerdings inkonsistent. Die Osteoporose und Sarkopenie gehen mit einer Zunahme des Frakturrisikos einher [44, EBM 2b].

#### GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten blockieren die hypophysären GnRH-Rezeptoren und senken das zirkulierende Testosteron rasch und ohne initialen Flare [45, EBM 1b]. Degarelix wurde kürzlich als erste Substanz dieser Klasse registriert. Phase-III-Studien ergaben keine Unterschiede im klinischen Verlauf und der kardiovaskulären Mortalität zwischen Degarelix (Initialdosis von 240 mg und Erhaltungsdosen von 80 oder 160 mg monatlich subkutan) und Leuprorelin (7,5 mg monatlich i. m.) innerhalb eines Behandlungszeitraums bis zu 12 Monaten [46, EBM 1b]. Unter Degarelix wurden häufiger Hautreaktionen an den Applikationsstellen vermerkt. Langzeitstudien sind erforderlich, um den Stellenwert der GnRH-Antagonisten in der HT des PCA zu überprüfen.

### Östrogene

Östrogene wurden in der Vergangenheit als Monotherapie oder in Kombination mit der Orchidektomie auf breiter Basis eingesetzt. Die Hemmung der LH-Sekretion inaktiviert die Androgenbiosynthese in den Leydigzellen. DES erwies sich als äquieffektiv zur Orchidektomie. Wegen der extremen kardiovaskulären Toxizität [47, EBM 1a] wurden Östrogene aus dem Armentarium der HT des PCa weitgehend eliminiert.

Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die Kardiotoxizität von Östrogenen bei parenteraler Applikation abnimmt. In einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie der Skandinavischen Prostata-Studiengruppe mit > 900 Patienten waren keine signifikanten Differenzen zwischen der Therapie mit Polyöstradiolphosphat i. m. vs. einer MAB im tumorspezifischen und Gesamtüberleben sowie in der kardiovaskulären Mortalität festzustellen [48, EBM 1b]. Die Inzidenz nichtletaler kardiovaskulärer Komplikationen war allerdings im Östrogen-Arm höher. Als eine weitere Alternative zur Reduktion der kardiovaskulären Toxizität wurde auf den Einsatz von Östrogenpflaster hingewiesen [49, EBM 2b]. Ein Vorteil der Östrogene liegt außerdem in der Prävention der kastrationsbedingten Osteoporose [50, EBM 2b].

Derzeit ist die Anwendung von Östrogenen beim metastasierten PCa auf breiterer Basis wegen der hohen kardiovaskulären Komplikationsrate nicht zu empfehlen. Weitere Studien über nebenwirkungsarme und kostengünstige parenterale Applikationsformen könnten allerdings zu einer Renaissance der Östrogene führen.

### Frühe vs. verzögerte ADT

Bei symptomatischen Metastasen ist eine sofortige ADT obligat, um Schmerzfreiheit zu erzielen und Komplikationen der Metastasierung wie pathologische Frakturen und Querschnittsläsionen zu verhindern. Kontroversiell sind die Ansichten derzeit über den Zeitpunkt des Beginns einer ADT bei asymptomatischen Metastasen. Prospektiv kontrollierte Studien fehlen, um diese Frage definitiv beantworten zu können. Diskutiert wird, ob eine sofortige ADT notwendig ist, oder eine verzögerte ADT zum Zeitpunkt des Auftretens von Be-

schwerden Vorteile in Bezug auf eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls zur Folge hat. Bisher liegen keine schlüssigen Informationen vor, dass die verzögerte ADT das tumorspezifische und Gesamtüberleben verlängert [51]. Potenzielle Vorteile der verzögerten ADT liegen darin, die kastrationsassoziierten Nebenwirkungen hintanzuhalten. Die frühzeitige ADT setzt allerdings das Risiko sekundärer, mit der Metastasierung verbundener Komplikationen herab.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird der sofortigen ADT bei asymptomatischen Metastasen der Vorzug gegeben. Eine verzögerte ADT beschränkt sich auf Ausnahmefälle, bei denen der Patient trotz genauer und detaillierter Aufklärung über die potenziellen Risiken eine sofortige Therapie ablehnt. Voraussetzung ist die Sicherung der Compliance für die in kurzfristigen Intervallen erforderlichen Kontrolluntersuchungen.

### Intermittierende ADT

Das Konzept der intermittierenden Androgenblockade beruht auf Untersuchungen an experimentellen Tumormodellen (Shionogi-Tumor, LNCAP-PCa), an denen demonstriert werden konnte, dass die hormonsensitive Phase durch intermittierende Testosteronzufuhr verlängert werden kann. Die zyklische Suppression des Androgenspiegels führte zu einer Reduktion der Apoptose und verzögerte somit den Übergang vom der hormonsensiblen in die hormonrefraktäre Phase.

Potenzielle klinische Vorteile einer intermittierenden ADT bei metastasierten Patienten werden (a) in der Verlängerung des hormonsensitiven Status, (b) der Reduktion kastrationsbedingter Nebenwirkungen durch therapiefreie Intervalle und (c) einer Senkung der Behandlungskosten gesehen [52, EBM 2b; 53, EBM 1b].

Phase-II-Studien haben ähnliche Ansprechraten, wie sie durch die MAB erzielt werden können, gezeigt. Phase-III-Studien sind noch im Gange und die Daten über Überlebensraten und potenzielle Auswirkungen auf die Lebensqualität noch immatur. Die ADT wird bei metastasierten Patienten in der Regel bis zu einem Abfall des PSA auf < 4 ng/ml eingeleitet, danach unterbro-

chen und im Fall eines klinischen Progresses und/oder Anstiegs des PSA auf 10–15 ng/ml wieder eingesetzt. Gegenstand eingehender Studien sind die Auswirkungen der intermittierenden ADT auf körperliche Aktivität, Wohlbefinden, Libido, Erektionsverhalten sowie Reduktion der Hitzewallungen, Gynäkomastien und Mastodynien. Die Daten aus formalen Analysen der Lebensqualität sind noch lückenhaft.

Die intermittierende ADT präsentiert sich als ein Erfolg versprechendes Verfahren. Probleme liegen in der Selektion für diese Therapieform geeigneter Patienten. Die derzeitige Datenlage über tumorspezifische Überlebensraten im Vergleich zur kontinuierlichen ADT ist jedoch nicht ausreichend, um die intermittierende ADT für die Routine zu empfehlen. Die intermittierende ADT ist keine experimentelle Therapie mehr, befindet sich jedoch noch im Stadium der klinischen Prüfung.

### Antiandrogene

Antiandrogene hemmen kompetitiv die Bindung von 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor. 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron ist der wirksamste Testosteronmetabolit in der Prostatazelle.

Steroidale Antiandrogene wie Medroxyprogesteronacetat oder Cyproteronacetat besitzen neben der antiandrogenen eine gestagene Wirkkomponente und supprimieren daher zusätzlich die Testosteronbiosynthese in den Leydigzellen. Nichtsteroidale (reine) Antiandrogene wie Flutamid, Nilutamid und Bicalutamid wirken ausschließlich an den Androgenrezeptoren. Sie binden dabei nicht nur an die Rezeptoren der peripheren androgenen Zielorgane, sondern auch im Hypothalamus und entkoppeln auf diese Weise den negativen Feedback-Mechanismus. Dadurch steigt unter Monotherapie mit nichtsteroidalen Antiandrogenen das zirkulierende Testosteron auf etwa den 2-fachen Ausgangswert an.

### Maximale Androgenblockade (MAB)

Die MAB beruht auf einer Langzeitkombination einer operativen oder chemischen Kastration mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen, um die Einwirkung adrener Androgene auf die Prostata additiv zu blockieren.

Metaanalysen von 29 einschlägigen Studien ergaben nur einen minimalen Überlebensbenefit der MAB von rund 5 % nach 5 Jahren im Vergleich zur alleinigen Kastration [54, 55; EBM 1a]. Der marginale Vorteil war nur in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen nachweisbar und in einer Subgruppe von Patienten mit minimaler Metastasenlast stärker ausgeprägt. Die vorliegenden Daten lassen allerdings nicht erkennen, dass der minimale Benefit der MAB in den Überlebensraten in Relation zur höheren Toxizität und den hohen Therapiekosten den Einsatz der Kombination in der Routine rechtfertigen. Die Toxizität der MAB ist im Vergleich zu alleinigen Kastration signifikant ausgeprägter (Diarrhö: 1,8 vs. 9,7 %, GI-Komplikationen: 1,6 vs. 7,4 %).

#### Minimale (periphere) Androgenblockade

Die Idee hinter der minimalen Androgenblockade liegt in einer Kombination eines nichtsteroidalen Antiandrogens mit einem 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer, um die Wirkung des Antiandrogens zu verstärken. Die Therapie ist im experimentellen Stadium, sodass Aussagen über die Wirksamkeit bei metastasiertem PCa nicht möglich sind.

#### Monotherapie mit Antiandroge

Das Ziel der Monotherapie mit nichtsteroidalen Androgenen liegt darin, die Androgenwirkung peripher in der Prostata zu blockieren und gleichzeitig kastrationsbedingte Nebenwirkungen zu verhindern. Das pharmakodynamische Profil von Bicalutamid erwies sich angesichts der langen Halbwertszeit und der Möglichkeit der 1 $\times$  täglichen Dosierung für diese Indikation von Vorteil. Die Substanz wurde in einer Dosierung von 150 mg/täglich eingehend klinisch geprüft.

In prospektiv kontrollierten Studien erwies sich Bicalutamid als äquieffektiv zur Kastration beim lokal fortgeschrittenen PCa [56, 57; EBM 1b]. Beim metastasierten PCa bestand ein statistischer Überlebensbenefit zugunsten der Kastration. Als Vorteile der Monotherapie mit Bicalutamid gegenüber der Kastration werden die Erhaltung des sexuellen Interesses und die Prävention der kastrationsbedingten Osteoporose angesehen. Weiters wurden positive

Auswirkungen auf körperliche Aktivität, Emotionalität, Vermeidung der Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit registriert. Die Mastodynie oder Gynäkomastie werden durch den Anstieg des Östradiols im Plasma verursacht und sind die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen (~ 70 %). Die prophylaktische Radiatio mit 15–20 Gy in 1–3 Sitzungen wird als präventiv wirksam angegeben [58, EBM 1b]. In Österreich wurde Bicalutamid für die Therapie des metastasierten PCa nicht registriert.

#### **Therapiemonitoring**

Bei Patienten mit Fernmetastasen, die gut auf die Androgenentzugstherapie ansprechen, sind eine detaillierte Anamnese, DRE sowie Bestimmung des PSA, Hb, Kreatinin und der alkalischen Phosphatase in Intervallen von 3–6 Monaten zu empfehlen. Ein routinemäßiges Imaging hat sich bei stabilen Patienten als nicht zielführend erwiesen. Bei schlechtem Response orientiert sich das Monitoring individuell und bedarfsorientiert nach den Beschwerden, der Befundkonstellation und der Therapieform.

#### **Sekundäre antihormonelle Maßnahmen bei Progress**

Leitlinien für die sekundären hormonellen Strategien bei Progress unter ADT (PSA-Anstieg, Auftreten klinischer Symptome) sind limitiert. Nur wenige prospektiv kontrollierte Studien sind verfügbar, sodass generelle Empfehlungen nicht abzugeben sind. Die hormonellen Manipulationen unterliegen zumeist individuellen Entscheidungen unter Berücksichtigung der individuellen Situation und eingehender Beratung des Patienten. Ein unter ADT progredierendes PCa kann in gewissem Ausmaß die Hormonsensitivität behalten [59] und auf sekundäre Hormonmanipulation ansprechen. Daher besteht keine rationale Basis, die ADT abzusetzen. Therapeutische Optionen inkludieren den additiven Einsatz von Antiandroge, Antiandrogen-Withdrawal, niedrigdosierte Östrogene, Ketokonazol, Kortison und Somatostatin-Analoga [60, EBM 3], wobei nur relativ kurze Remissionphasen zu erwarten sind.

Patienten mit Progress unter operativer oder chemischer Kastration erhalten als ersten Schritt ein nichtsteroidales Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid). Bei

Progress unter Monotherapie mit Bicalutamid wird zusätzlich kastriert. Bei weiterem Progress wird das Antiandrogen gewechselt bzw. in weiterer Folge abgesetzt, um das Antiandrogen-Withdrawal-Phänomen zu nützen. Der Einsatz weiterer hormoneller Manipulationen (Ketokonazol, Östrogene in niedriger Dosierung, Somatostatin-Analoga) erfolgt auf empirischer Basis.

Die additive Applikation eines Antiandrogens zu Kastration oder die Kastration unter Antiandrogen-Monotherapie führt in 60–80 % der Patienten zu einer PSA-Senkung von > 50 % mit einer durchschnittlichen Remissionsdauer von 6–8 Monaten. Der Wechsel des Androgens und das Antiandrogen-Withdrawal-Phänomen haben eine Abnahme des PSA > 50 % in 25–40 % und eine kurzfristige Remission von 4–6 Monaten zur Folge.

#### **Empfehlungen**

- Die Monotherapie mit GnRH-Agonisten ist derzeit die Therapie der ersten Wahl beim metastasierten PCa. Östrogene sind wegen des hohen kardiotoxischen Risikos derzeit nicht indiziert.
- Die sofortige ADT ist bei symptomatischen Metastasen obligat und auch bei asymptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen. Voraussetzungen sind eine eingehende Aufklärung und Sicherung der Compliance.
- Eine Monotherapie mit Bicalutamid ist bei Patienten mit Fernmetastasen nicht angezeigt.
- Die Indikation zur MAB als First-line-Therapie ist wegen des minimalen Überlebensbenefits und der höheren Toxizität der Kombination nicht zu begründen.
- Die intermittierende ADT ist ein Erfolg versprechendes Verfahren, befindet sich jedoch noch im Stadium der klinischen Prüfung und kann gegenwärtig für die tägliche Praxis nicht empfohlen werden.
- Bei Progress wird die Therapie mit einem GnRH-Agonisten mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen kombiniert oder im Fall einer Antiandrogen-Monotherapie eine chemische oder operative Kastration durchgeführt. Der Wechsel bzw. Absetzen des Antiandrogens (Antiandrogen-Withdrawal-Phänomen) zählen zu weiteren konsekutiven Therapie-



schritten. Die Raten und Dauer der Remissionen nach sekundären Hormonmanipulationen sind streng limitiert. Der Einsatz von Östrogenen, Kortison, Ketokonazol und Somatostatatin wurde bisher durch prospektiv kontrollierte Studien nicht ausreichend bestätigt.

## ■ Das kastrationsrefraktäre hormonrefraktäre PCa (castration-resistant prostate cancer, CRPC)

### Knochenmetastasen und ossäre Komplikationen

Die HT des PCa ist neben dem Hypogonadismus die häufigste Ursache für die Osteoporose beim Mann. Da der Knochenstoffwechsel androgenabhängig reguliert wird, kommt es durch therapeutischen Hormonentzug zum Verlust an Knochensubstanz und somit zu einer Reduktion der Knochendichte. Diese verhält sich dabei wie die von postmenopausalen Frauen. Shahinian et al. [61] konnten in einer Studie an > 50.000 Männern zeigen, dass Patienten mit einer HT schon nach einem Jahr häufiger Knochenfrakturen erlitten als Männer ohne HT. Dabei steigt das Risiko einer pathologischen Fraktur dosisabhängig. Patienten unter androgenablativer Therapie haben ein 5× höheres Risiko einer osteoporotisch bedingten Schenkelhalsfraktur als altersentsprechende Männer ohne Therapie [62–64]. Schon nach 9 Monaten nimmt die Knochendichte in der LWS und im Bereich der Hüfte um 4,7 bzw. 2,7 % ab. Der Knochendichteverlust bei Männern ohne HT beträgt lediglich 0,5–1 % pro Jahr [65]. Sieber et al. konnten zeigen, dass sich die Knochendichte bei hormontherapierten Männern mit PCa deutlich veränderte. Dabei kam es bei Patienten mit einer Therapie mit LHRH-Analoga erwartungsgemäß zu einer Reduktion, jedoch bei Therapie mit Bicalutamid (150 mg/Tag) zu einem Anstieg der Knochendichte [66]. Alle Patienten mit PCa haben ein erhöhtes Risiko von ossären Komplikationen, entweder durch Knochenmetastasen oder osteoporotisch bedingte Komplikationen. Mehrere Arbeiten zeigen, dass Patienten unter laufender HT bzw. mit Osteoporose vom Einsatz mit Bisphosphonaten profitieren [67–69]. Zusätzlich profitieren diese

Patienten von komplementären Maßnahmen wie Vitamin-D- und Kalziumsubstitution sowie körperlicher Aktivität.

Das PCa metastasiert in 75 % der Fälle ossär [70]. Bei 85 % der Patienten, die an einem PCa versterben, ist das Achsen skelett betroffen. Zur Detektion von ossären Metastasen eignet sich die Knochenszintigraphie [71]. Diese ist heute Standardmethode, um Knochenmetastasen nachzuweisen. Das Vorliegen von osteoblastischen Metastasen ist allerdings eine Grundvoraussetzung für die Detektion von Knochenmetastasen. Ihre Spezifität bei soliden Herden („Hot spots“) und ihre Sensitivität bei osteolytischen Metastasen stellen ein dauerhaftes Problem dar. Zur weiteren Abklärung von „Hot spots“ kann eine konventionelle radiologische Aufnahme des Knochens hilfreich sein. Unklare Befunde können entweder mit CT oder MRT weiter aufgearbeitet werden. Liegt der PSA-Wert < 10 ng/ml, kann auf eine Knochenszintigraphie verzichtet werden. Bei szintigraphisch auffälligen Befunden ist die MRT dem konventionellen Röntgen überlegen [72]. Prinzipiell weist die MRT in der Diagnostik von ossären Metastasen gegenüber Knochen-CT eine höhere Sensitivität und Spezifität auf. Die Ganzkörper-skelettuntersuchung mithilfe der MRT hat sich allerdings wegen des hohen zeitlichen Aufwands und der schlechteren Verfügbarkeit nicht in der Routine durchgesetzt [73].

### Bisphosphonate

Knochenmetastasen sind der die Lebensqualität am meisten beeinträchtigende Morbiditätsfaktor beim kastrationsrefraktären PCa. Bei Tumoren mit osteoklastischen Metastasen wie z. B. dem Mammakarzinom werden seit längerem Bisphosphonate, so genannte Osteoklastenhemmstoffe, erfolgreich eingesetzt. Für lange Zeit wurde der Einsatz von Bisphosphonaten beim PCa für nicht sinnvoll erachtet, da ossäre Metastasen des PCa osteoblastisch sind. Experimentelle Untersuchungen an Knochenmetastasen des PCa haben jedoch gezeigt, dass es durch den Einsatz von Bisphosphonaten zur Aktivierung von Osteoklasten kommt [74]. Durch diese Erkenntnis war die Indikation für die Therapie von osteoblastischen Metastasen beim PCa gegeben.

Von allen geprüften Bisphosphonaten ist die Zoledronsäure das einzige, das in einer Phase-III-Studie effektive Wirksamkeit beim PCa gezeigt hat. Eingeschlossen wurden Patienten mit Knochenmetastasen, die unter laufender HT progredient waren. Sie wurden mit 4 bzw. 8 mg Zoledronsäure oder Placebo alle 3 Wochen in Form einer Kurzinfusion für insgesamt 15 Monate behandelt. Zusätzlich erhielten die Patienten täglich 500 mg Kalzium und 400–500 IE Vitamin D [75]. Durch die Therapie mit Zoledronsäure kam es zu einer absoluten Reduktion von Skelettkomplikationen (pathologische Frakturen, Notwendigkeit von chirurgischen oder radiotherapeutischen Maßnahmen, Spinalkanalkompression, starke Knochenschmerzen mit Notwendigkeit des Wechsels der medikamentösen Therapie) um 11 % im Vergleich zu Placebo. Bei pathologischen Frakturen war der therapeutische Effekt am stärksten ausgeprägt und betrug 40 %. Ein weiterer positiver Effekt der Therapie mit Zoledronsäure ist die Verlängerung der Zeit bis zum ersten Auftreten von ossären Ereignissen. Die mediane Zeit betrug für Zoledronsäure > 420 Tage im Gegensatz zu 321 Tagen unter Placebo. Als unangenehme Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten, vor allem aber mit Zoledronsäure, zeigt sich die aseptische Kieferosteonekrose [76]. Deren Häufigkeit steigt mit der Dauer der Therapie. Behandlung der Patienten > 4–12 Monate ergab eine Häufigkeit von 1,5 %, allerdings nach Langzeittherapie von 37–48 Monaten eine Häufigkeit von 7,7 % [77]. Beinahe alle Patienten mit einer Kieferosteonekrose hatten Zahnextraktionen oder Zahnersatz. Bei Therapiezeiträumen > 2 Jahre sollten das Für und Wider einer solchen Therapie überlegt werden. Zoledronsäure gehört bei Patienten mit einem kastrationsrefraktären PCa mit ossären Metastasen zur Standardtherapie [78].

Knochenmetastasen führen einerseits zu einer eingeschränkten Lebensqualität und andererseits zu einer reduzierten Gesamtüberlebenszeit. Ossäre Komplikationen können durch Osteoporose im Rahmen einer androgenablativen Therapie und/oder Knochenmetastasen erfolgen. Nicht nur osteoklastische Metastasen mit Befall der Kompakta können zu einer Instabilität und in weiterer



Folge zu einer pathologischen Fraktur führen, sondern auch osteoblastische. Durch eine pathophysiologische Veränderung der komplexen Mechanismen von Knochenauf- und -abbau kommt es zu diesen Störungen. Bei neu aufgetretenen oder progredienten Schmerzen im Achsenskelett muss immer an Knochenmetastasen oder pathologische Frakturen gedacht werden. Nach einer rasch durchgeführten Diagnostik sollte eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Diese orientiert sich an Lokalisation, Ausmaß der Fraktur bzw. der Metastase, Komorbiditäten und Allgemeinzustand des Patienten. Die Behandlung von Knochenmetastasen erfolgt mit Zoledronsäure und Vitamin D, gekoppelt mit Kalzium. Schmerzen, bedingt durch Knochenmetastasen, werden neben der suffizienten medikamentösen Schmerztherapie zusätzlich mithilfe der Strahlentherapie behandelt.

### Radiotherapie

Die Radiotherapie ist bei lokalisiertem Schmerz bedingt durch Knochenmetastasen höchst effektiv mit Ansprechraten von bis zu 80 % [79, 80]. 10–35 % der Patienten sind nach erfolgter Schmerzbestrahlung völlig schmerzfrei [81]. Für die Schmerzbestrahlung werden Gesamtdosen von 30–35 Gy verwendet, welche fraktioniert über 2–3 Wochen täglich verabreicht werden. Die Notwendigkeit einer neuerlichen Therapie an gleicher Stelle war deutlich höher (11–29 %), wenn die Gesamtdosis unter 1× appliziert wurde. Nach multifraktionierter Applikation betrug die Rate einer nochmaligen Strahlentherapie lediglich 0–24 %. Bei Patienten mit einer reduzierten Lebenserwartung und massiven Schmerzen durch Knochenmetastasen kann eine einmalige Applikation der Gesamtdosis aufgrund des geringeren Aufwands für den Patienten empfohlen werden.

Schmerzen, bedingt durch eine diffuse ossäre Metastasierung, können suffizient mit Radioisotopen therapiert werden [82]. Im Routinebetrieb werden hauptsächlich Strontium [83] und Samarium [84] verwendet. Dadurch kann eine Reduktion von diffusen Knochenbeschwerden um ca. 40 % erreicht werden. Die Toxizität dieser Therapie ist sehr gering, eine minimal gesteigerte Schmerzempfindung für ein paar Tage nach Therapie kann vorkommen. Eine mode-

rate Thrombozytopenie wird in ca. 5 % der Patienten beobachtet. Der prophylaktische Einsatz von Radioisotopen entweder zusammen mit einer Strahlentherapie oder anstatt einer Strahlentherapie, um spätere sekundäre Knochenkomplikationen zu vermeiden, ist ungewiss. Die Literatur diesbezüglich ist kontrovers. Bei pathologischen Frakturen wird meist eine chirurgische, operative Therapie gewählt. Die Operationstechnik hängt von der Lokalisation ab.

Aufgrund der häufigen Lokalisation von Knochenmetastasen im Wirbelkörperbereich kann es zu einer Rückenmarkskompression kommen. Sensibilitätsstörungen und Paresen, gekoppelt mit heftigen Schmerzen, sind Leitsymptome für eine beginnende Rückenmarkskompression. Aufgrund einer drohenden Querschnittssymptomatik muss so rasch wie möglich die Diagnostik eingeleitet werden. Diese besteht aus einer neurologischen Untersuchung und der Durchführung eines spinalen CT oder MRT. In Abhängigkeit der Symptomatik, dem Ausmaß der Infiltration und dem Risiko eines Wirbelkörperbruchs wird interdisziplinär mit Neurochirurgie, Orthopädie, Urologie und Strahlentherapie das weitere Vorgehen entschieden.

Bei all diesen Entscheidungen muss bedacht werden, dass die meisten dieser betroffenen Männer höheren Alters sind. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 68 Jahre [85]. Obwohl ein Großteil der Männer mit PCa nicht am Tumorleiden versterben, ist dennoch das PCa die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in der Europäischen Union [86]. Da die Lebenserwartung in der Gesamtbevölkerung weiter im Steigen ist, hat die Therapie vor allem von älteren Patienten mit PCa (Alter > 70 Jahre) an Bedeutung für die Gesundheitspolitik gewonnen. Therapieentscheidungen bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem PCa sind komplex und inkludieren verschiedenste Faktoren wie Alter, Lebenserwartung, Komorbiditäten und allgemeiner Gesundheitsstatus. Alte Patienten mit einem altersentsprechend gutem Allgemeinzustand sollten gleich behandelt werden wie junge Patienten. Guidelines zur Behandlung von alten Patienten mit einem therapiebedürftigen PCa bzw. Sekundärkomplikationen bedingt durch

das PCa sind derzeit leider noch nicht verfügbar [87].

### Zukunftsaussichten

Alle Wissenschaftler sind sich einig, dass das metastasierte PCa sowohl morphologisch als auch genetisch einen völlig heterogenen epithelialen Tumor darstellt. Diese unterschiedlichen Tumorzellen exprimieren zum Teil pharmakologisch relevante Targets, die für eine Therapie eventuell verwendet werden können. Verschiedenste pharmakologische Agenzien, die die Knochen-Stroma-Interaktion beeinflussen können, werden derzeit in Studien untersucht. Sowohl Bisphosphonate als auch anti-RANKL-Antikörper, Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten, verschiedene knochenassoziierte Radiopharmazeutika, src-Inhibitoren und antiangiogenetische Substanzen verfügen über Mechanismen, die auf die Knochen-Stroma-Interaktion wirken. Stromal gerichtete Therapien haben den theoretischen Vorteil, dass sie Interaktionen eines relativ homogenen Anteils des Gesamttumors beeinflussen und damit einige Probleme der Heterogenität, die mit dem epithelialen Primärtumor verbunden sind, umgehen. Diese Substanzen können in Zukunft für das metastasierte kastrationsrefraktäre PCa beachtliche Bedeutung erlangen.

### Chemotherapie des hormonrefraktären PCa

Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass das PCa eine initial in höchstem Maße hormonabhängige Erkrankung darstellt und dementsprechend eine endokrine Therapie bei Krankheitsprogredienz über lange Zeit zum Erfolg führt, entsteht bei metastasierender Erkrankung im Lauf der Zeit eine Resistenz gegenüber endokriner Therapie. Diese beruht auf mehreren Mechanismen, die die Hochregulation des Androgenrezeptors, seine Mutation, die Hochregulation von Signaltransduktionsrezeptoren (z. B. von Her-2/neu), von Aktivatoren oder die Niederregulation von Suppressoren beinhaltet [88]. Nach Krankheitsprogredienz unter primärer endokriner Therapie können weitere endokrine Manipulationen vorgenommen werden, die aus einer Vielzahl von mehr oder weniger effektiven Substanzen

einschließlich einer Sistierung der antiandrogenen Therapie, Verabreichung einer sekundären endokrinen Therapie mit Antiandrogenen, adrenalen androgenen Inhibitoren (z. B. Ketokonazole, Letrozole), Glukokortikoiden, Östrogenen oder Progesteron bestehen können. Letztlich entwickelt sich jedoch eine Resistenz gegenüber endokriner Therapie, die sich klinisch in einer weiteren Krankheitsprogredienz äußert.

Bei Eintreten einer endokrinen Unabhängigkeit ist systemische Chemotherapie die Methode der Wahl. Bei Schmerzen vor allem im Skelettsystem sollte darüber hinaus die Indikation zur palliativen Radiotherapie gestellt werden. Obwohl Chemotherapie bei vor allem alten und multimorbiden Patienten mit besonderer Vorsicht verabreicht werden muss, ist dennoch in den vergangenen Jahren Kenntnis darüber generiert worden, wann und unter welchen Umständen eine solche Behandlung möglich ist. Dementsprechend sind die Entscheidungskriterien für Chemotherapie bei Patienten mit PCa vom Performance-Status sowie der Verfügbarkeit supportiver Maßnahmen für Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Toxizität während Chemotherapie abhängig. Darüber hinaus hängt vieles von den Zielen ab, die bei der Behandlung von symptomatischen Patienten mit hormonrefraktärem PCa erreicht werden sollen. Diese Ziele können die Palliation von Symptomen, Minimierung der Toxizität sowie Verlängerung der Überlebensdauer beinhalten.

Die oben angeführten Überlegungen zusammenfassend, kann nun folgender Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen PCa erstellt werden: Nach Rezidiv und neu diagnostizierter Metastasierung ist eine endokrine Therapie ohne Zweifel indiziert. Im Falle des Auftretens einer Hormonresistenz oder einer hormonrefraktären Erkrankung kann unter entsprechender Berücksichtigung der oben angeführten Überlegungen die Chemotherapie als indiziert erachtet werden. Bisher liegen als beim PCa effektive Zytostatika folgende Substanzen vor: Mitoxantron, Docetaxel und Vinka-Alkaloide. Weiters soll dargestellt werden, dass lediglich bei der Verwendung von Docetaxel die Überlebensdauer signifikant prolongiert werden kann.

## Docetaxel in der Therapie des metastasierten hormonrefraktären PCa

### Phase-II- und -III-Studien

Docetaxel wurde relativ bald nach seiner Entwicklung als effektive Monotherapie bei fortgeschrittenem hormonrefraktärem PCa entdeckt. So liegen uns derzeit 6 Phase-II-Studien vor, bei denen insgesamt 141 Patienten behandelt wurden. Bei diesen Patienten ist es zu einer Ansprechrate zwischen 24 und 28 % gekommen, wobei bei 46–61 % eine > 50%ige Reduktion des PSA und bei 36 % eine Reduktion der Schmerzen beobachtet wurden. Auf Basis dieser ermutigenden Ergebnisse wurde eine multizentrische Phase-III-Studie initiiert, in deren Rahmen randomisiert und prospektiv die Effektivität und Toxizität von Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> in 3-wöchigen Intervallen oder 30 mg/m<sup>2</sup> in wöchentlichen Intervallen während 5 von 6 Wochen) + Prednison mit derjenigen von Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup> in 3-wöchigen Intervallen) + Prednison bei Patienten mit hormonrefraktärem PCa verglichen wurden [89]. In dieser Studie wurde die Verabreichung eines LHRH-Agonisten aufrechterhalten, während vorhergehende weitere endokrine Therapie 4–6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie sistiert werden musste. Die Einschlusskriterien beinhalteten eine endokrin unabhängige metastasierte Erkrankung, einen Zustand nach Orchiektomie und/oder die Verabreichung eines LHRH-Agonisten sowie einen Testosteronspiegel < 50 ng/dl. Gleichzeitig wurde eine adäquate Organfunktion gefordert. Außer Estramustin war keine vorhergehende Chemotherapie erlaubt.

Die hämatologischen Toxizitäten (Grad 3 oder 4) waren generell zwischen den Studienarmen vergleichbar. Allerdings wurde bei 32 % der Patienten im 3-wöchigen Docetaxel-Verabreichungsarm eine Neutropenie Grad 3/4 beobachtet. Diese schlug sich allerdings in nur 3 % der Fälle in einer febrilen Neutropenie und in weiteren 3 % in einer neutropenischen Infektion (ohne Todesfolge) nieder.

Nichthämatologische Toxizitäten von Docetaxel beinhalteten Alopezie und bewirken in < 5 % aller Patienten Müdigkeit, Nausea, Diarrhö, neurosensorische Beschwerden und Obstipation von

Grad 3 oder 4. In Hinblick auf letztere fand sich kein wesentlicher Unterschied im Vergleich mit nichthämatologischen Toxizitäten bei Patienten im Mitoxantron-Arm.

In den Ergebnissen fand sich für die 3-wöchige Verabreichung von Docetaxel ein signifikanter Vorteil der Überlebensdauer gegenüber dem Mitoxantron-Arm (18,9 vs. 16,4 Monate; p = 0,009). Dieser Vorteil fand sich auch in einer Subgruppenanalyse für Patienten jeder Altersgruppe sowie für einen guten wie auch einen reduzierten Performance-Score. Somit schlossen die Autoren aus ihren Ergebnissen, dass die 3-wöchige Gabe von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel + Prednison eine effektive Therapie darstellt, die signifikant die Gesamtüberlebensdauer gegenüber dem bisherigen Therapiestandard verbessert, das Todesrisiko um 24 % reduziert und ein akzeptables Toxizitätsprofil besitzt [89]. Eine verlängerte Beobachtung der Überlebens- und Verlaufsdauer dieser Studie wurde im Jahr 2007 von Berthold et al. publiziert. Dabei fand sich auch über den initial berichteten Zeitraum hinaus ein anhaltender Vorteil der Therapie mit Docetaxel + Prednison im Vergleich mit Mitoxantron + Prednison in Hinblick auf die Überlebensdauer jenseits von 3 Jahren (Docetaxel: 17,9 %; Mitoxantron: 13,7 % der Patienten).

Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse blieb die Frage zu beantworten, ob die Therapie mit Docetaxel auch mit Vorteil bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahres verabreicht werden kann. Diese Fragestellung wurde von einer französischen Studie unter der Leitung von E. Bompasse publiziert [90]. Dabei wurde eine Analyse im Rahmen der Routineverwendung von Docetaxel als Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem PCa mit einem Alter von > 75 Jahren analysiert. Im Rahmen dieser Analyse wurde die als Standard angesehene Therapie mit Docetaxel in 3-wöchigen Intervallen sowie eine adaptierte Dosierung (30–35 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich) verabreicht und auf Effektivität und Toxizität analysiert. Wiederum konnte die Effektivität des Docetaxel auf die Reduktion des PSA (71 mit der Standard-, vs. 68 % mit der adaptierten Dosis), das progredienzfremde Überleben (7 vs. 7,6 Monate) und das Gesamtüberleben (14 vs. 16 Mo-

nate) bestätigt werden. Die Toxizität war in der adaptierten Dosis in Hinblick auf Neutropenie (25 vs. 5 %;  $p = 0,0004$ ) und febrile Neutropenie (9,5 vs. 1 %;  $p = 0,02$ ) signifikant niedriger. Somit hatten Patienten, die mit der adaptierten Dosis behandelt wurden, eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz hämatologischer Toxizität als Patienten, die mit der Standarddosis behandelt wurden. Die Autoren schlossen aus ihren Untersuchungen, dass Patienten > 75 Jahre einen Vorteil aus der Verabreichung von Docetaxel zogen, wobei in Hinblick auf die therapieassoziierte Toxizität eventuell eine adaptierte Dosis für die in die Studie inkludierten Patienten besser sein könnte. Diese Studie beweist daher ein weiteres Mal, dass bei der Verabreichung von Chemotherapien bei alten Patienten prätherapeutisch ein optimales geriatrisches Assessment vorgenommen werden sollte [90].

Somit wird der Behandlungsalgorithmus bei metastasiertem PCa nach Ausschöpfung endokriner Maßnahmen in dem Sinn ergänzt, dass bei Patienten mit hormonrefraktärem PCa Docetaxel + Prednison in Abständen von 3 Wochen verabreicht werden sollte. Diese Empfehlung wird durch den wiederholt erbrachten Nachweis der Effektivität von Docetaxel und die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit endokrin unabhängigem metastasiertem PCa gerechtfertigt.

### Kombinationen von Docetaxel und Estramustin bei Patienten mit androgenunabhängigem PCa

Nachdem seit langer Zeit Estramustin eine als effektiv angesehene Therapie bei fortgeschrittenem PCa angesehen wird und deshalb breite Verwendung findet, wurde versucht, die beschriebene Effektivität von Docetaxel durch die Zugabe von Estramustin zu optimieren. Dementsprechend wurde eine randomisierte Studie in einer Kombination von Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage) + Estramustin (280 mg/m<sup>2</sup> per os an Tagen 1–5) vs. Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage) + Prednison initiiert [91]. Die Patienten mussten eine progrediente, metastasierte, endokrin unabhängige Erkrankung haben, die trotz chirurgischer oder medikamentöser Kastration und nach Antiandrogenentzug progredient war. Adäquate Nieren-, Leber-

und Herzfunktionen waren ebenso notwendig wie ein guter Performance-Status.

Das Ergebnis der Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der progredienzfreen Überlebensdauer mit Vorteil für den Docetaxel + Estramustin- vs. dem Mitoxantron + Prednison-Arm (6 vs. 3 Monate; HR: 0,73;  $p < 0,0001$ ) sowie für die Gesamtüberlebensdauer (18 vs. 16 Monate; HR: 0,80;  $p = 0,01$ ). Obwohl sich die objektive Ansprechrates nicht signifikant unterschied (17 vs. 11 %;  $p = 0,15$ ), wurde eine Reduktion des PSA signifikant häufiger im Docetaxel-Estramustin-Arm als im Mitoxantron-Prednison-Arm (50 vs. 27 %;  $p < 0,0001$ ) gefunden. Allerdings wurden Grad-3/4-Toxizitäten im Docetaxel-Estramustin-Arm signifikant häufiger beobachtet: Dies beinhaltete sowohl die Induktion von neurologischen Beschwerden, metabolischen Veränderungen, einer Infektion, hämatologischen, gastrointestinalen sowie kardiovaskulären Nebenwirkungen, aber auch grippeähnlichen Symptomen. Somit schlossen die Autoren aus dieser Untersuchung, dass die Kombination von Docetaxel und Estramustin eine zwar signifikante Verbesserung in Hinblick auf das progredienzfreen und das Gesamtüberleben sowie die PSA-Response herbeiführte, dass aber gleichzeitig bei dieser Therapie deutlich höhere Toxizitätsraten zu beobachten waren [92]. Somit kann aus diesen Ergebnissen – obwohl keine direkte Vergleichsanalyse vorliegt – mit aller Vorsicht extrapoliert werden, dass eine Monotherapie mit Docetaxel – ohne Kombination mit Estramustin – in Hinblick auf sowohl Effektivität als auch Toxizität bei Patienten mit fortgeschrittenem, endokrin unabhängigem PCa die Therapie der Wahl darstellt.

### Zukunftsaussichten

Eine Vielzahl von Kombinationen aus antiangiogenetisch wirkenden Substanzen, aber auch neuen Zytostatika steht uns derzeit entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Docetaxel zur Verfügung: Als Beispiel soll eine unlängst präsentierte Phase-II-Studie zur Kombination von Docetaxel, Thalidomid und Bevacizumab diskutiert werden [93], die auf früheren Beobachtungen aufbaute, wonach die Zugabe von Thalidomid zu Docetaxel eine deutliche

Zunahme der PSA-Response und eine Optimierung des Gesamtüberlebens von 14,7 auf 25,9 Monate herbeiführte [94]. In der nunmehr vorliegenden Phase-II-Studie [93] kam es bei 2 von insgesamt 33 behandelten Patienten zu einer kompletten und bei 19 weiteren Patienten zu einer partiellen Remission mit einer Gesamtresponserate von 64 %. Das progredienzfreen Überleben betrug 18,2 Monate. Es ist aufgrund der Phase-II-Studie jedoch viel zu früh, daraus weitere Konsequenzen abzuleiten.

An neuen zytotoxischen Substanzen scheint das Präparat Ixabepilon als neues Taxan eine besonders gute Aktivität bei Docetaxel-refraktären Patienten mit fortgeschrittenem PCa zu entfalten [95].

### Zusammenfassung

Zum jetzigen Zeitpunkt ist festzuhalten, dass eine Monotherapie mit Docetaxel bei Patienten mit hormonell unabhängigem, metastasiertem PCa die Therapie der Wahl darstellt. Allerdings sind in der nächsten Zeit neue Ergebnisse zu erwarten, die die Effektivität dieser Therapie ausbauen und weiterentwickeln werden.

## ■ Palliative Massnahmen beim metastasierten PCa: Urologische Interventionen bei maligner Obstruktion

### Blasenauslassobstruktion

Lokales Tumorwachstum kann beim fortgeschrittenen PCa zur subvesikalen Obstruktion mit obstruktiven Miktionsbeschwerden und zu Harnverhalt führen [96, 97]. Bei weit fortgeschrittener, unbehandelter Tumorerkrankung soll nach Harnableitung durch einen transurethralen Dauerkatheter oder eine suprapubische Zystostomie die Einleitung einer primären ADT erfolgen. Sollte nach 3 Monaten die Blasenauslassobstruktion persistieren, kann eine palliative transurethrale Prostataresektion abgeschlossen werden. Die palliative transurethrale Prostataresektion kann auch gleichzeitig mit dem Beginn der primären ADT erfolgen [96, 98, 99]. Als Alternative kann eine lokale Bestrahlung durchgeführt werden.



## Extrinsische Harnleiterobstruktion

Die Harnleiterobstruktion wird durch Tumorkompression oder -infiltration verursacht. Zumeist ist die Obstruktion asymmetrisch. Unbehandelt führt die progrediente Harnleiterobstruktion zur bilateralen Hydronephrose und weiter zum postrenalen Nierenversagen. Bei weit fortgeschrittenen Karzinomen ohne Therapieoption ist die Indikationsstellung zur palliativen Harnableitung vorzuziehen. Symptomatische Hydronephrosen sollten unverzüglich abgeleitet werden. Bei bilateraler asymptomatischer Hydronephrose ist die bessere Niere abzuleiten. Zur primären Drainage kommen die externe Nieren-drainage mittels Implantation einer perkutanen Nephrostomie [96, 100] oder die innere Harnleiterschienung in Betracht [96, 101]. Abgesehen von der septischen Hydronephrose, die akut durch eine perkutane Nephrostomie abzuleiten ist, ist der inneren Harnleiterschienung der Vorzug zu geben [101]. Beide Behandlungsmethoden sind jedoch mit einer hohen Komplikationsrate und der Notwendigkeit regelmäßiger Systemwechsel vergesellschaftet: Komplikationen der inneren Harnleiterschienung sind Tumorkompression, Infektion und Inkrustation [102, 103]. Bereits nach einer Liegedauer von 3 Monaten sind mehr als die Hälfte aller inneren Harnleiterschienen neuerlich okkludiert und müssen gewechselt werden. Die perkutane Nephrostomie mit einer Erfolgsrate von 90 % hat eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität zur Folge und die Komplikationsrate ist mit > 40 % außerordentlich hoch: Infektion, Okklusion durch Ablagerungen, Harnleckage, Knickbildungen und Materialermüdungen des externen Drainageschlauchs sowie akzidentelle Dislokation [96, 104].

Der nephrovesikale subkutane Ureterbypass ist eine sichere, minimalinvasive Alternative, die aufgrund der verbesserten Lebensqualität der permanenten perkutanen Nephrostomiedrainage vorzuziehen ist, wenn eine innere Harnleiterschienung nicht mehr möglich ist [104–109]. Voraussetzung für die Implantation eines nephrovesikalen Bypasssystems ist eine normale Harnblasenfunktion. Die primäre Anlage des Ureterbypasses ist der sekundären Implantation nach vorangegangener Platzie-

rung einer perkutanen Nephrostomie vorzuziehen. In < 20 % der Fälle und erst nach einer mittleren Liegedauer von fast einem Jahr muss der nephrovesikale Bypass ausgetauscht werden. Im Falle einer Blasenhalsauslassobstruktion oder nach lokaler Bestrahlung kann ein nephrokutaner Harnleiterbypass implantiert werden.

## Literatur:

- Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294–302.
- Heesakkers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, et al. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2\*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006; 239: 481–7.
- Li CS, Harishinghani MG, Lin WC, Braschi M, Hahn PF, Mueller PR. Enhancement characteristics of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particle within the prostate gland in patients with primary prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 523–8.
- Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, Ferauscher F, McCue P, Gomella LG. Detection of prostate cancer with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104: 2373–83.
- Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 1354–62.
- Pallwein L, Mitterberger M, Strube P, et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2007; 17: 2278–85.
- Pomeranz SJ. Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: strategies for imaging in the new health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188–207.
- Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–7.
- Chouei 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.
- Dotan ZA, Bianco FJ Jr, 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.
- Palmer E, Henrikson B, McKusick K, Strauss HW, Hochberg F. Pain as an indicator of bone metastasis. *Acta Radiol* 1988; 29: 445–9.
- 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.
- Hofer C. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999; 36: 31–5.
- Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 976–83.
- Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *J Nucl Med Commun* 2007; 28: 623–30.
- Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005; 46: 38–47.
- Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al. A prospective randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostatic cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; 27: 954–8.
- Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, Bertrand A, Ahmann FR, Orihuela E, Reid RH, Lerski RA, Collier BD, McKillop HJ, Purnell GL, Pecking AP, Thomas FD, Harrison KA. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574–81.
- Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, Kruijtwagen CL, Blijham GH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002; 43: 1150–6.
- Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis – a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75: 258–70.
- Sciuto R, Festa A, Rea S, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Maini CL. Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79–86.
- Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001; 357: 336–41.
- Ricci S, Boni G, Pastina I, Genovesi D, Cianci C, Chiacchio S, Orlandini C, Grosso M, Alsharif A, Chioni A, Di Donato S, Francesca F, Selli C, Rubello D, Mariani G. Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with 153Sm-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1023–30.
- Pagliari LC, Delpassand ES, Williams D, Millikan RE, Tu SM, Logothetis CJ. A Phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. *Cancer* 2003; 97: 2988–94.
- Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Foså SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1397–404.
- Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 2001; 31: 62–8.
- Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, van Rijk PP, de Klerk JM, Zonnenberg BA. Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 756–65.
- Soerdjbalie-Maikoe V, Pelger RC, Lycklama à Nijeholt GA, Arndt JW, Zwinderman AH, Papapoulos SE, Hamdy NA. Strontium-89 (Metastron) and the bisphosphonate alpadronate reduce the incidence of spinal cord compression in patients with hormone-refractory prostate cancer metastatic to the skeleton. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 494–508.
- Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, et al. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1487–93.
- Sciuto R, Tofani A, Festa A, et al. Short- and long-term effects of 186Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases. *J Nucl Med* 2000; 41: 647–54.
- Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 152–8.
- Silberstein EB, Taylor AT Jr. EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: B7–11.
- Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis – a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75: 258–70.
- Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6: 392–400.
- Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KH. Subcapsular orchidectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61: 143–5 (EBM 2b).
- Oefelein MG, Feng A, Scoliere MJ, Ricciutti D, Resnik MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021–4 (EBM 2b).
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58 (2 Suppl 1): 5–9 (EBM 1a).
- Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinising hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726–9 (EBM 2b).

39. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 54–8 (EBM 2b).
40. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, Perez R, Harkaway R, Tyler RC. A clinical study of 22.5 MG LA-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1199–203 (EBM 2b).
41. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 132: 566–77 (EBM 1a).
42. Kliesch S, Behre HM, Roth S. Therapie der Hitzewallungen unter Hormonenzugsbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 940–5 (EBM 3).
43. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CH, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009; 55: 62–75 (EBM 3).
44. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9 (EBM 2b).
45. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson BE, Jensen JK, Olesen TK, Degarelix Study Group. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008; 180: 1986–92 (EBM 1b).
46. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder F. The efficacy and safety of degarelix: a 12 month, comparative, randomized, open label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1531–8 (EBM 1b).
47. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126–30 (EBM 1a).
48. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henricksen P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostate cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 220–9 (EBM 1b).
49. Okrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SS, Abel PD. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer – forward to the past? *J Urol* 2003; 169: 1735–7 (EBM 2b).
50. Okrim JL, Lalani EN, Banks LM, Svensson WE, Patel S, Laniado ME, Carter SS, Abel PD. Transdermal estradiol improves bone density when used as a single agent for prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 2203–7 (EBM 2b).
51. Nair B, Wilt T, Mac Donald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003506.
52. Lane TM, Ansil W, Farrugia D, Wilson P, Williams P, Chingwundoh F, Philip T, Hines J, Oliver RT. Long term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004; 73: 117–22 (EBM 2b).
53. Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rüssel C, Altwain J. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 1: 25 (EBM 1b).
54. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum Androgen Blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–8 (EBM 1a).
55. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systemic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361–76 (EBM 1a).
56. Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith K, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow up of 4 years. *Urology* 1998; 51: 389–96 (EBM 1b).
57. Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. Randomized comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447–56 (EBM 1b).
58. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, Damber JE, Vaagie S, Damber L, Wiklund F, Klepp O. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003; 61: 145–51 (EBM 1b).
59. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Dalliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak PP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G. Eligibility and response guidelines for phase 2 clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the prostate specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461–7.
60. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 1): 89–94 (EBM 3).
61. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 465–71.
62. Smith MR. Osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (3 Suppl 1): 79–85.
63. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CH, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009; 55: 62–75.
64. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H, Resnick M. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 1724–8.
65. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61 (2 Suppl 1): 32–8.
66. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–6.
67. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adams S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–10.
68. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948–55.
69. Diamond TH, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ, Bryant C. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001; 92: 1444–50.
70. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588–94.
71. Smith JA, Middleton RG. Methods of definitive local therapy. In: Smith JA, Middleton RG (eds). *Clinical management of prostatic cancer*. Year Book Medical, Chicago, 1987.
72. Tombal B, Rezaeadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005; 65: 178–87.
73. Hricak H, Schöder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol* 2003; 30: 616–34.
74. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023–31.
75. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
76. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–7.
77. Bamias A, Kastriitis E, Bamia C, Moulouopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580–7.
78. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet H, Schmid H-P, Wiegelt T, Zattoni. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Update March 2009.
79. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893–9.
80. Roos DR, Fisher RJ. Radiotherapy for painful bone metastases: an overview of the overviews. *Clin Oncol* 2003; 15: 342–4.
81. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007; 109: 1621–70.
82. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. A systematic review of radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 392–400.
83. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, Reed NS, Russell JM, Yardley J. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33–40.
84. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839–44.
85. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, based on November 2006 SEER data submission. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Abgerufen Jänner 2009.
86. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–92.
87. Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment. *BJU Int* 2008; 101: 23–9.
88. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33–9.
89. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502.
90. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock I. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival of the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–5.
91. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pousseis D, Gravis G, Beuzeboc P, Bompas E, Flechon A, Joly F, Ferrerero JM, Fizazi K. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (≥ 75 years) with castration resistant prostate cancer: a French National Study of 175 Patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; Abstract # 5145.
92. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford E. Docetaxel and Estramustine versus Mitoxantrone and Prednisone in men with androgen independent prostate cancer: Results of Southwest Oncology Group Intergroup Protocol 99-16. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
93. Ning YM, Arlen PM, Gutley JL, Stein AWT, Fojó AT, Latham L, Wright JJ, Parnes H, Figg WG, Dahut WL. Phase II trial of thalidomide, bevacizumab and docetaxel in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; Abstract # 5000.
94. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Linehan WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532–9.
95. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, Gross M, Hutcheon D, Small EJ. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomised phase II study of Ixabepilone or Mitoxantrone plus Prednisone. *Cancer* 2007; 110: 556–63.
96. Francesca F, Bader P, Echtele D, Giunta F, Williams J. Guidelines on pain management. Pain management in prostate cancer patients. *EAU Urological Guidelines* 2008; 2.3.2.1.24.
97. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT; National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology* 2003; 61 (Suppl 2): 14–24.
98. Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, Madersbacher S. Palliative transurethral resection of the prostate: functional outcome and impact on survival. *BJU Int* 2006; 99: 56–9.

99. Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 668–71.
100. Nissenkom I, Yehoshua G. Nephrovesical subcutaneous stent: an alternative to permanent nephrostomy. *J Urol* 2000; 163: 528–30.
101. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, Davies BJ, Cuellar DC, Hrebinko RL, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol* 2004; 172: 592–5.
102. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *J Urol* 1989; 142: 277–9.
103. Lingam K, Paterson PJ, Lingam MK, Buckley JF, Forrester A. Subcutaneous urinary diversion: an alternative to percutaneous nephrostomy. *J Urol* 1994; 152: 70–2.
104. Stables DP. Percutaneous nephrostomy: techniques, indications, and results. *Urol Clin North Am* 1982; 9: 15–29.
105. Jabbour ME, Desgrandchamps F, Angelescu E, Teillac P, Le Duc A. Percutaneous implantation of subcutaneous prosthetic ureters: long-term outcome. *J Endourol* 2001; 15: 611–4.
106. Bell DG, Fischer MA. Palliative subcutaneous tunnelled nephrostomy tube (PSTN): a simple and effective technique for the management of malignant extrinsic ureteral obstruction. *Can J Urol* 2002; 9: 1470–4.
107. Loertzer H, Jurczok A, Wagner S, Fornara P. Der künstliche pyelovesikale und pyelokutane Bypass. *Urologe [A]* 2003; 42: 1053–9.
108. Jurczok A, Loertzer H, Wagner S, Fornara P. Subcutaneous nephrovesical and nephrocutaneous bypass. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 144–8.
109. Schmidbauer J, Kratzik C, Klingler HC, Remzi M, Lackner J, Marberger M. Nephrovesical subcutaneous ureteric Bypass: Long-term results in patients with advanced metastatic disease – improvement of renal function and quality of life. *Eur Urol* 2006; 50: 1073–8.

**Korrespondenzadresse:**

*Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail:  
christoph.zielinski@meduniwien.ac.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](#)