



Uro-onkologischer Jahresauftakt Sachsen-Anhalt 2016

Interdisziplinäres Symposium Kontroversen in der Uro-Onkologie

Operationstechniken, medikamentöse Therapien
und Innovationen im Kreuzfeuer der Experten

« *Täglich große e-Poster-Session* »

15. und 16. Januar 2016
MARITIM Hotel Magdeburg



Vorbemerkung: Dies ist die Zusammenfassung eines von **LowRoad** im „[Gemeinsamen Diskussionsforum von BPS und KISP](#)“ unter den Titel „Kontroversen in der Uro-Onkologie – Magdeburg Januar 2016“ in mehreren Teilen veröffentlichten Berichts. Der Original-Thread beginnt hier: <http://forum.prostatakrebs-bps.de/showthread.php?9086-Uro-onkologischer-Jahresauftakt-Sachsen-Anhalt-2016&p=87697#post87697>.
Das Zusammenfassen in dem folgenden Text übernahm **Georg_**, das Editieren **RalfDm**.

Zu diesem von den Professoren Schostak, Gademann und Rebmann **veranstalteten Symposium** war ich als Vertreter von Harald als Berichterstatter für das BPS-Forum eingeladen. Natürlich ist es eine Ehre, für diese Aufgabe als würdig gehalten zu werden, wofür ich mich, wie alle anderen Redner auch, erstmal herzlich bedanken möchte. Das Symposium begann am Freitag Mittag und endete am Samstag Mittag, war also recht gut in den Tagesablauf einzubauen.

Die einzelnen Themen wurden, wie schon im Flyer angedeutet, kontrovers besprochen. Dazu gab es zwei bis drei Vorträge mit unterschiedlicher Ausrichtung, und daran anschließend einen sogenannten "Schiedsrichtervortrag", der, wie es die Bezeichnung schon andeutet, einen Kompromiss bzw. Konsens herstellen sollte. Leider geschah dies nicht immer zufriedenstellend, wurde oft nur noch eine weitere Sichtweise eingebracht.

Interessant ist solch ein Symposium, wenn Studienergebnisse auf gelebte Praxis treffen. Man muss dem Magdeburger Team hier durchaus Anerkennung zollen, haben sie das wirklich gut realisiert – auch erkennbar an der hohen Teilnehmerzahl.

Anders als die Reihenfolge der Vorträge, will ich mit dem Thema der Diskussionsrunde 4: "Prostatakarzinom – Bildgebung" entsprechend der Chronologie der Erkrankung beginnen.

.....

Diskussionsrunde 4

12:05 - 13:10 Prostatakarzinom - Bildgebung

Vorsitz: Boris Hadaschik, Heidelberg | Udo Rebmann, Dessau

PI-RADS 2.0 -

mpMRT an der Schwelle zur Primärdiagnostik der Prostata

Frank Fischbach, Magdeburg

Dem PSMA-PET/CT und PSMA-PET/MRT gehört die Zukunft

Holger Amthauer, Magdeburg

Der multiparametrische Ultraschall

Georg Salomon, Hamburg

Schiedsrichter-Vortrag - wie entscheide ich in der Praxis?

Boris Hadaschik, Heidelberg

.....

Der multiparametrische Ultraschall – hat der TRUS noch Zukunft?

PD Dr. med. Georg Salomon von der Martiniklinik besprach die Möglichkeiten des multiparametrischen Ultraschalls mittels rektaler Sonde. "Hat der TRUS noch Zukunft?" lautete seine provokante Frage.

Natürlich wurde diese Frage dann positiv beantwortet, denn der Ultraschall ist eine sehr weit verbreitete und recht kostengünstige Diagnosemöglichkeit, die schnell Ergebnisse liefert. Für den Urologen besteht natürlich auch die Motivation es einzusetzen, da er es selbst durchführen kann. Für andere bildgebende Verfahren muss erst ein entsprechender Facharzt (Radiologe) konsultiert werden, wobei nicht unerheblich viel Zeit vergehen kann.

Möglicherweise können einige Beschränkungen der TRUS-Untersuchung durch multiparametrische Ansätze verbessert werden, wobei der Farbdoppler heutzutage als Standarduntersuchung betrachtet wird. Dr. Salomon sieht den Ultraschall als unabdingbares Werkzeug in der Praxis, wobei man jedoch auf Weiterentwicklung dringen und achten muss.

- Multiparametrisch = Hinzunahme mindestens einer weiteren Modalität,
- Ultraschall als urologisches Werkzeug: schnell und in Echtzeit,

- Ultraschall ist unzureichend in der Genauigkeit,
- Additive Methoden vorhanden (Elastographie, C-TRUS,...),
- Datenlage begrenzt.

Die Ergänzung durch eine weitere Modalität zum Standard-Ultraschall erhöht die diagnostische Aussagekraft (Sensitivität) um 13-51 %, so fasst Dr. Salomon eine [Studie von Postema und Kollegen](#) aus dem Jahr 2015 zusammen.

In PubMed findet Dr. Salomon 176 Reviews über den multiparametrischen Ultraschall, meist Übersichtsarbeiten. Es gibt aber eine sehr gute Übersichtsarbeit von Postema aus Amsterdam (s. o.). In dieser wurde sehr sorgfältig nach Originalarbeiten gesucht, die zumindest eine Modalität zum normalen Ultraschall hinzugenommen hatten. Nach Filterung der Daten bleiben ganze drei Studien übrig, was im Vergleich zum MRT traurig wenig erscheint.

Eine diesbezügliche Studie stammt dabei von [Marko Brock aus Herne](#), die hier beispielhaft vorgestellt wurde. Dabei wurde eine Kontrastmittel-verstärkte Elastographie durchgeführt, vielleicht vergleichbar mit der T2- und Diffusionswichtung bei der MRT. 100 Patienten wurden vor einer geplanten operativen Entfernung der Prostata entsprechend untersucht, um festzustellen, inwieweit sich hier eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität ergeben könnte.

Die normale TRUS-Untersuchung hat historisch betrachtet eine Sensitivität von etwa 49 % und eine Spezifität von etwa 74 %. Vor allem die falsch-positiven Befunde konnte durch den multiparametrischen Ultraschall erheblich gesenkt werden, von 35 % auf nur noch 13 %!

Eine andere Studie konnte zeigen, dass eine multiparametrische TRUS-Fusionsbiopsie deutlich weniger Stenzen im Vergleich zur klassischen Zwölf-Stenzen-Biopsie benötigt, ohne die Detektionsrate zu kompromittieren.

Limitierend schränkt Dr. Salomon aber ein, dass eine wie auch immer geartete TRUS-Untersuchung ergänzend zur mpMRT keinen Sinn macht. In der Martiniklinik wird deshalb leitliniengerecht die mpTRUS erst nach Versagen der Random-Biopsie und der mpMRT eingesetzt.

Sein Fazit wäre, dass man den Ultraschall nicht vernachlässigen darf, es aber an Weiterentwicklung hapert und standardisierte Untersuchungsverfahren erforderlich sind.

PI-RADS¹ 2.0 – mpMRT an der Schwelle zur Primärdiagnostik der Prostata

Dass sich die Bedeutung der Bildgebung vom TRUS zugunsten einer multiparametrischen MRT verschiebt, daran ließ Prof. Fischbach aus Magdeburg keinen Zweifel. Für ihn war der TRUS schon fast im Bereich der Liebhaberei angesiedelt. Ganz anders die aktuellen Leitlinien:

4.5.	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2-	[69; 70]
4.6.	Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.	0	1+ bis 3	[71-74]
4.7.	Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2- bis	[72-75]; Experten- konsens
4.8.	Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2- bis	[72-75]; Experten- konsens
4.9.	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	3	[76]; Experten- konsens

Hier ist die (mp)MRT zur Primärdiagnose nicht zugelassen. Provokativ fragte Prof. Fischbach dann, wer dies denn so in die Leitlinien reingeschrieben hat, und auf welcher Grundlage diese Empfehlung beruht? Es wird auf einen "Expertenkonsens" hingewiesen, wo man sich dann doch fragen würde, wer denn diese "Experten" wären?

Prof. Fischbach hat sich dann mal diese Expertenkommission angeschaut und musste erkennen, dass diese aus lediglich 92 Urologen, aber keinem Radiologen bestand. Weiterhin beziehen sich alle referierten Quellen auf Arbeiten von 2009 und 2010, welche die aktuellen Vorgehensweisen bei der mpMRT noch überhaupt nicht berücksichtigt hätten.

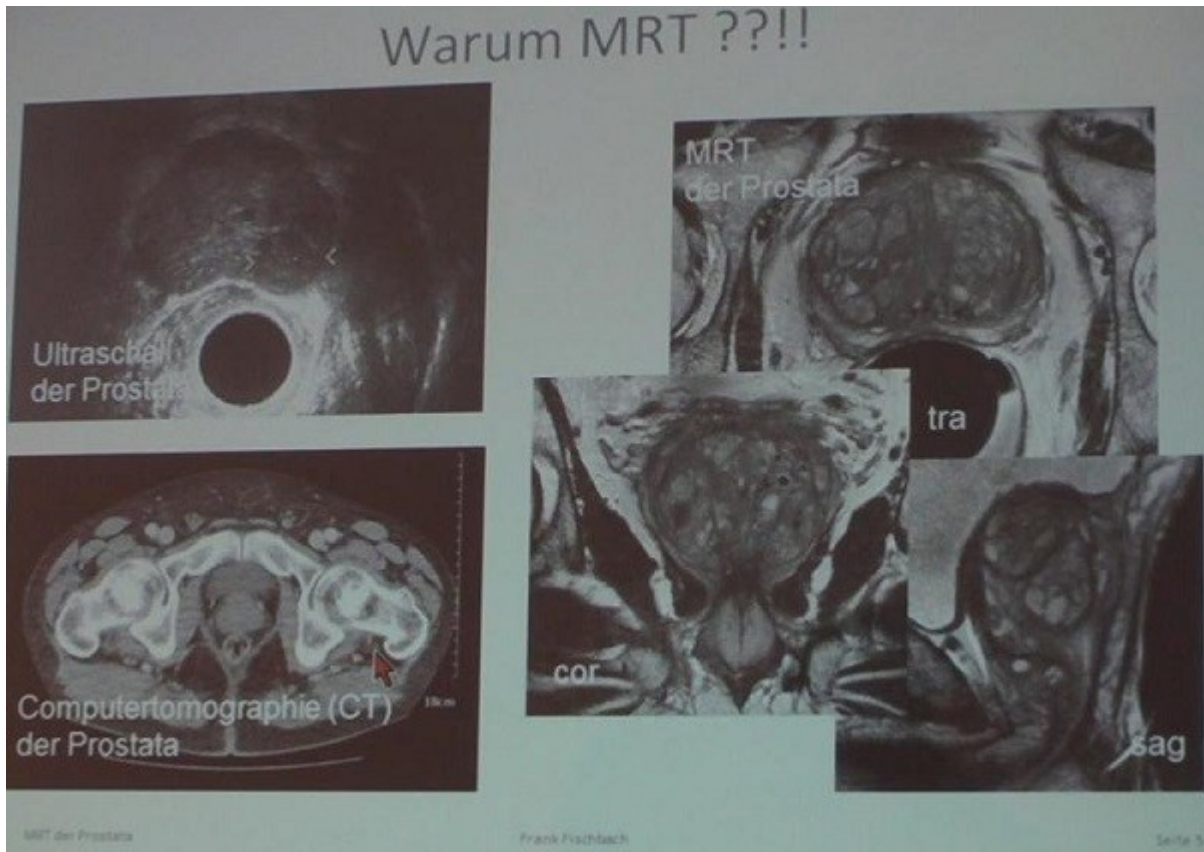
Aktuell werden Prostatatumoren nach den internationalen Normen entsprechend dem "**Prostate Imaging – Reporting and Data System**" Vers. 2/2015, kurz PI-RADS[®], klassifiziert.

Warum besteht denn überhaupt ein Interesse an MR-Untersuchungen, statt des Ultraschall? Prinzipiell bildet der Ultraschall die Prostata mit relativ schlechten Kontrastwerten ab. Auch eine CT kann hier kaum Abhilfe schaffen. Ganz anders der Weichteilkontrast beim MR-Scanning:

1 PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Data System) ist ein ein Verfahren zur standardisierten und strukturierten Befundung von multiparametrischen MRTs der Prostata. Dabei wird für jede suspekte Läsion und deren Erscheinungsbild in jeder der drei oder vier verwendeten MRT-Methoden ein Punktwert (Score) zwischen 1 und 5 vergeben. Für jede Läsion wird zusätzlich ein Gesamtscore gebildet, der die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms angibt.

Im Einzelnen bedeutet ein:

- Score 1: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr unwahrscheinlich,
- Score 2: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist unwahrscheinlich,
- Score 3: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist fragwürdig (unklarer Befund),
- Score 4: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist wahrscheinlich,
- Score 5: das Vorliegen eines klinisch signifikanten Karzinoms ist sehr wahrscheinlich.



Der exzellente Kontrast der MRT ermöglicht sehr gut, die Anatomie der einzelnen Zonen der Prostata und die daran möglicherweise enthaltenen Tumor zu erkennen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 beschreibt eine mittlere Sensitivität von etwa 76 %, was auf den ersten Blick nicht berauschend erscheint. Prof. Fischbach stellte dann die zunächst merkwürdig klingende Frage, ob denn eine höhere Sensitivität überhaupt gewünscht sei?

Die Antwort darauf wurde wiederum einer Studie (Roethke, 2011) entnommen, die zeigen konnte, dass die MRT gerade signifikante Tumoren, also Gleason ≥ 7 , sehr gut nachweisen kann. Probleme im Nachweis gibt es eher bei kleinen Läsionen und kleinen Gleason-Werten. Das sind ja dann auch eher die Tumoren, die man gar nicht sehen müsste, da sie wahrscheinlich keine Letalität bedeuten. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine mpMRT eine 20 % bessere Performance gegenüber einer Zwölf-Stanzen-Biopsie bei signifikanten Tumoren, und einen etwa 50 % besseren Nicht-Nachweis von insignifikanten Tumoren aufweist.

Worauf stützt sich nun diese multiparametrische MRT?

- a) Anatomische T2-gewichtete Bildgebung,
- b) Gewebedichte, diffusionsgewichtete Bildgebung,
- c) Durchblutung, Kontrastmittel-gestützte dynamische T1-Gewichtung

Darauf aufbauend gibt es ein ganz klares Bewertungsschema, das einen PI-RADS-Score der Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Tumorbefundes beschreibt:

Peripheral Zone (PZ)				Transition Zone (TZ)			
DWI	T2W	DCE	PIRADS	T2W	DWI	DCE	PIRADS
1	Any*	Any	1	1	Any	Any	1
2	Any	Any	2	2	Any	Any	2
3	Any	-	3	3	≤4	Any	3
		+	4		5	Any	4
4	Any	Any	4	4	Any	Any	4
5	Any	Any	5	5	Any	Any	5

höchstwahrscheinlich benigne
 wahrscheinlich benigne
 unklarer Befund
 wahrscheinlich maligne
 höchstwahrscheinlich maligne

MRT der Prostata Frank Fischbach Seite 10

Im Gegensatz beispielsweise zum TRUS ist die mpMRT keine 'Erlebniswissenschaft', sondern es ist wirklich alles streng definiert. Die Leitlinienkommission muss sich nun über den Stellenwert der MRT-Diagnose als bildgebendes Verfahren bei der Primär- und Rezi-divdiagnostik klar werden, eine Anpassung wäre hier dringend erforderlich.

Fazit

- hohe Sensitivität zur Detektion signifikanter Tumore
- gezielte Punktion der Index-Läsion
- Standardisierung der Bildakquise und Befundung
 - ☞ Reduktion von Überdiagnose(n) und unnötiger Therapie
 - ☞ Reduktion von Untertherapie durch (active) surveillance
 - ☞ Grundlage der fokalen Therapie

MRT der Prostata Frank Fischbach

Der PSMA-PET/CT und der PSMA-PET/MRT gehört die Zukunft

Prof. Holger Amthauer aus Magdeburg versuchte den Zuhörern nun den Stand der Dinge beim PET-Scanning mit PSMA-Liganden näherzubringen. Wir haben das ja im Forum schon länger als sehr sensitives Verfahren kennengelernt, so dass ich hier etwas kürzer referieren möchte.

Ausgehend von den Cholinderivaten, die C11- oder F18-markiert wurden, konnten gute Detektionsraten bei hohen PSA-Werten, aber nur bedingt brauchbare Detektionsraten von 40-60 % bei PSA-Werten unter 3 ng/ml beobachtet werden. Auch war die Sensitivität in der Primärdiagnostik eher eingeschränkt.

Die Fortentwicklung dieses Ansatzes ist ein synthetischer PSMA-Ligand, der sowohl zur Bildgebung durch Markierung, meist mit Ga-68, aber auch zur Therapie mit beispielsweise Lu-177 verwendet werden kann.

Ein Vergleich der Detektionsraten in der Rezidivdiagnostik mittels Cholin- oder PSMA-PET/CTs in Abhängigkeit vom PSA-Werte stellt sich das folgendermaßen dar:

PSA Level	¹⁸ F-Cholin	⁶⁸ Ga-PSMA
<0,5 ng/ml	12,5 %	50 %
0,5–2,0 ng/ml	36 %	71 %
>2 ng/ml	63 %	88 %

Bei 24 von 38 Patienten führte das Ergebnis der PSMA-PET-Bildgebung zu einer signifikanten Änderung der Therapie, was ja für die Diagnostik immer eine Voraussetzung sein sollte.

Ein Beispiel sei hier dargestellt, nämlich ein Patient in Rezidivdiagnostik nach RPE, bei dem nicht nur ein lokaler Lymphknotenbefall, sondern leider auch ein weit entfernter Lymphknoten gefunden wurde, was mit einer schlechten Prognose assoziiert ist:

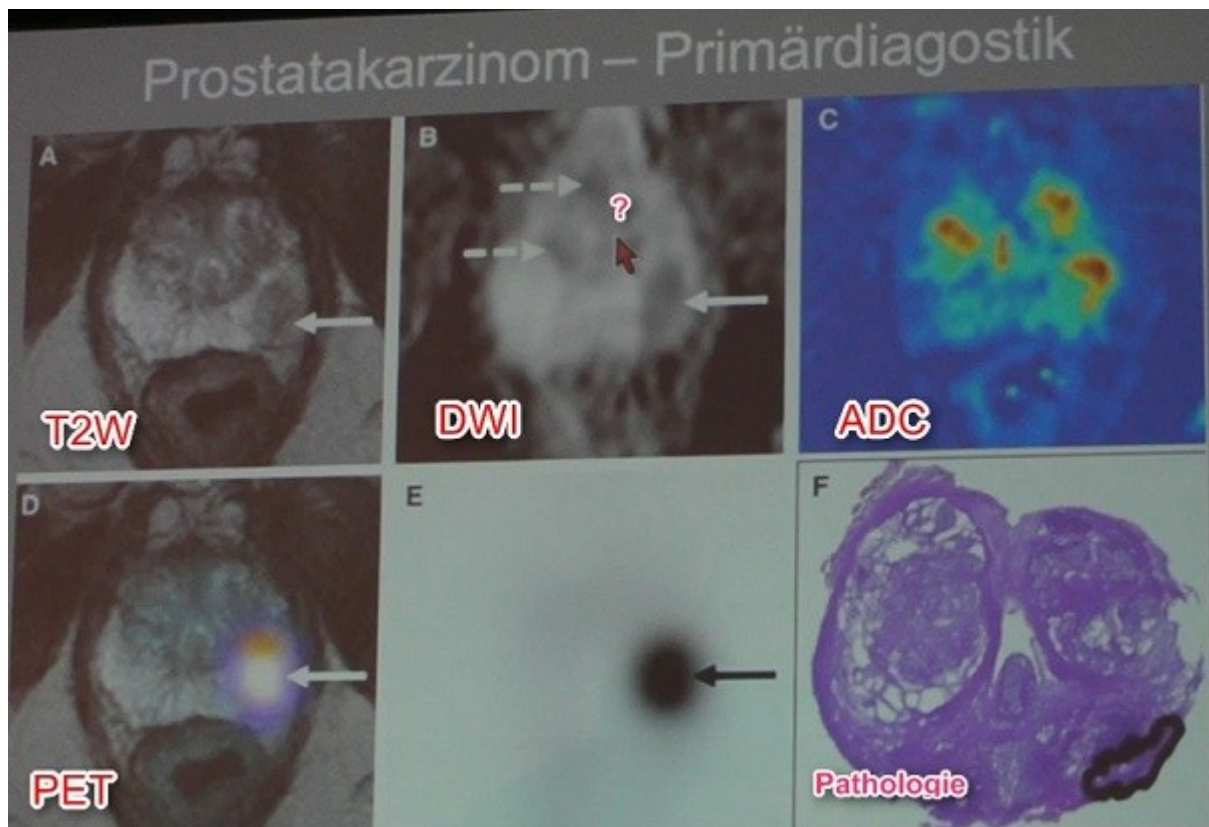


Bringt eine PSMA-PET/MRT Vorteile gegenüber einer PSMA-PET/CT? Diese Frage verneint Prof. Amthauer. Aktuelle, allerdings retrospektive, Studien konnten keinen direkten Unterschied in der Rezidivdiagnostik finden.

Im Verlauf des Vortrages wurde noch auf die therapeutischen Möglichkeiten einer ^{177}Lu -labelled PSMA-Therapie eingegangen, so wie wir sie beispielsweise durch [MalteR](#), der dies in Bad Berka durchführen ließ, schon kennen gelernt hatten.

Das Behandlungskonzept hat, bedingt durch die Nebenwirkungen, aber eine limitierte Anwendbarkeit, weshalb man das beste Timing noch nicht kennt. Momentan tendiert man eher zu Anwendung in späten Stadien, zumindest erst bei Kastrationsresistenz. Könnte die PSMA-PET auch sinnvoll in der Primärdiagnostik eingesetzt werden? Das war zum Abschluss dann noch die Frage von Prof. Amthauer. Im Vortrag von Prof. Fischbach (s. o.) wurde gezeigt, dass mit einer mpMRT-Diagnostik in der Primärtherapie aggressive Tumoren mit etwa 80 % Sensitivität und 95 % Spezifität nachgewiesen werden können, weit besser als jede Biopsie es schafft. Trotzdem bleiben eben noch unklare Befunde übrig, die dann gegebenenfalls ein Fall für den PSMA-PET-Scan wären. Natürlich könnte man diese beiden Verfahren auch upfront mittels einer PET/MRT kombinieren, was aber sicher an prohibitiven Kosten scheitern würde.

Hier ein Beispiel eines Patienten, bei dem der Befund hinsichtlich der Mono- bzw. Multifokalität auch durch eine mpMRT nicht eindeutig aufzuklären war. Die PSMA-PET brachte dann als Ergebnis, dass es sich hier nur um eine einzelne maligne Tumormanifestation in der Prostata handelt, was möglicherweise auch Einfluss auf das Therapiekonzept hat:



Beschränkt man diese Diagnostik, auch aus Kostengründen, auf Fälle, bei denen eine lymphogene Metastasierung wahrscheinlich erscheint, so zeigt eine Studie von Maurer und Kollegen (J Urol 2015), dass eine PSMA-PET/CT über eine Sensitivität und Spezifität von knapp 70 % bzw. 99 % verfügt. Der heute routinemäßig durchgeführte CT-Scan bietet nur etwa 30 % Sensitivität und 90 % Spezifität. Kombiniert man nun die PSMA-PET mit einer mpMRT, dann steigert sich die Sensitivität nochmals leicht auf etwa 73 %.

Wo ist also das Problem?, fragte Prof. Amthauer. Das war natürlich eher rhetorisch gemeint, denn wir wissen alle, dass das Problem bei der Vergütung, bzw. der nicht vorhandenen Erstattungsfähigkeit dieser Diagnostik liegt. Solange die Leitlinien das nicht abbilden, wird es auch leider dabei bleiben, weshalb sein Wunsch auf der Abschlussfolie folgendes zeigte:

Prostatakarzinom
*Empfehlung f. Bildgebung in der S3-Leitlinie der DGU**

**! Aufnahme der Ga68-PSMA PET/CT bzw. PET/MR
in die Empfehlungen für die Bildgebung !**

szintigraphie (+/- SPECT/CT)
EMPFEHLUNGSGRAD A

Rezidivsituation: Cholin-PET/CT nicht unter PSA-Werten von 1 ng/mL
EMPFEHLUNGSGRAD A

*gültig per Verlängerungsantrag bis 09/2016
www.dgu.de/fileadmin/MDBPDF/S3_LL_PCa_110331_Version1_03.pdf

Schiedsrichter-Vortrag – wie entscheide ich in der Praxis

Prof. Hadaschik vom Uniklinikum Heidelberg hatte nun die Aufgabe, aus den Kurzvorträgen ein Kochrezept für die Praxis abzuleiten. Er gestand schon zu Beginn seiner Präsentation, dass er da durch den relativ hohen Stellenwert der Bildgebung in Heidelberg zu Gunsten neuerer Verfahren tendiert, obwohl die Leitlinien ihm das eigentlich nicht gestatten.

Zitat: *"An die Leitlinien fühle ich mich absolut nicht gebunden, weil unsere Leitlinien einfach eine Katastrophe sind, was die Literatur [in Bezug auf die Bildgebung] angeht..."*. Er und viele andere Anwesende hoffen, dass sich das mittelfristig ändern wird, denn *"aktuell sind die Leitlinien für die Bildgebung nicht zu gebrauchen"*. Mutige Worte, wie mir scheint.

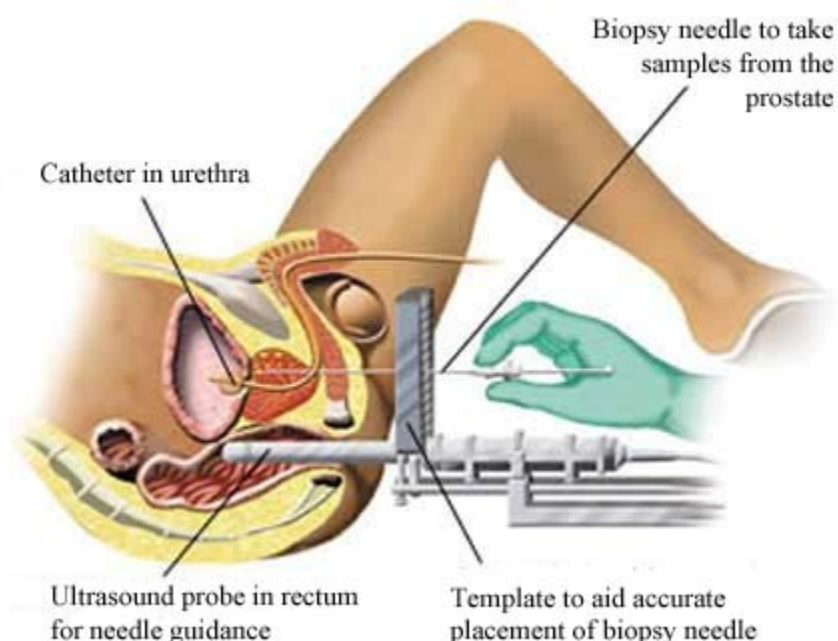
Zuerst wurde die MRT-Bildgebung für die Primär- bzw. Sekundärdiagnostik besprochen. Bei der Rezidivdiagnostik ist der Fall einfacher, da leitliniengerecht. Aber gerade bei der Primärdiagnostik ergeben sich erhebliche Vorteile gegenüber einer reinen 12-Stanzen-TRUS-gesteuerten Biopsie. Dazu stellte er dann eine aktuelle Studie mit 1003 Patienten vor, welche eine Auffälligkeit in der mpMRT hatten. Sie bekamen prospektiv entweder eine 12-Stanzen-Standardbiopsie oder eine MRT gesteuerte Fusionsbiopsie. Die Detektionsrate beider Verfahren war in etwa gleich – 461 vs. 469 Tumoren. Die Ergebnisse der MRT-gesteuerten Biopsie enthielten aber 30 % mehr Hochrisiko- und 17 % weniger Niedrigrisikotumoren im Vergleich zur 12-Stanzen-Sättigungsbiopsie. Das Risiko für ein postoperatives Upstaging wäre damit deutlich reduziert! Was meiner Meinung nach ja besonders bei angedachter Strahlentherapie wichtig wäre.

Vollständig zufrieden darf man trotzdem nicht sein, denn die mpMRT erzielt mit einem Negative-Predictive-Value von etwa 70 % eben auch nur eine 70 % sichere Aussage darüber, dass sich kein signifikanter Tumor in der Prostata befindet, wenn die mpMRT keinen solchen anzeigt. Die 12-Stanzen-Standardbiopsie schafft es dabei jedoch nur auf 53 %. Kombiniert man beide Verfahren, steigt der Negative-Predictive-Value nochmals leicht auf 73 % – kaum eine Verbesserung gegenüber einer alleinigen mpMRT! Prof. Hadaschik bekannte sich dann dazu, in seiner Praxis keine 12-Stanzen-Standardbiopsie mehr durchzuführen, sondern nur noch MRT-geführte Biopsien, allerdings nur, wenn Bedarf besteht. Das ist aber sicher noch eine Minderheitsmeinung.

In der anschließenden Diskussionsrunde wurde dann gefragt, welcher der anwesenden Urologen denn bei sich selbst einem mpMRT-Ergebnis als alleiniger Diagnosemethode, also OHNE Biopsie, bei auffälligen PSA-Werten trauen würde? Wenige konnten sich damit anfreunden, Prof. Schostak war mit dabei! Die große Mehrheit traute sich keine eigene Meinung zu. Ich denke mal, dass dies doch ein großartiger Ansatz für die Früherkennung wäre und die Akzeptanz deutlich erhöhen könnte.

Müssten sich alle Urologen denn jetzt ein MRT- und/oder ein neues Ultraschallgerät für die Fusionsbiopsie anschaffen, um ein derartiges Vorgehen bei ihren Patienten durchführen zu können? Prof. Hadaschik verneinte dies und empfahl pragmatisch eine sogenannte *'kognitive'* Fusionsbiopsie, also durch intensive Kommunikation mit dem Radiologen gezielt das benannte Gebiet in der Prostata angehen. Eine randomisierte Studie mit 1140 Patienten konnte zeigen, dass diese *'kognitive'* Fusionsbiopsie praktisch doppelt so viele signifikante Tumoren gegenüber einer reinen 14-Stanzen-Sättigungsbiopsie (410 vs. 210) finden konnte. Auch war die Wahrscheinlichkeit, einen signifikanten Tumor zu übersehen, mit 9 von 570 sehr gering. Damit verbunden wieder ein niedriges Upstaging-Risiko!

Sollte die mpMRT keine Auffälligkeiten zeigen, der PSA-Wert aber stark verdächtig bleiben, erst dann präferiert Prof. Hadaschik eine 14-Stanzen transperineale Sättigungsbiopsie (transperineal template-saturation prostate biopsy).



Er merke aber auch noch an, dass es natürlich auch Männer gibt, die mit dem Nichtfinden eines Niedrigrisikotumors bei auffälligen PSA-Werten unglücklich sind, die das definitive Vorhandensein eines Gleason-6-Tumors beruhigt. Für diese Männer wäre der vorgeschaltete Einsatz einer mpMRT von fraglichem Nutzen. Das müsste unbedingt vor dem Prozedere mit den Patienten besprochen werden!

Eine aktuelle spannende Studie aus Schweden hat den Stellenwert der MRTs im Screening untersucht. Hatten die Männer einen auffälligen PSA-Wert von zumindest 3 ng/ml, wurden sie entweder systematisch (12-Stanzen) biopsiert oder nach einer vorgeschalteten abgespeckten MRT-Untersuchung (T2W & DWI) gegebenenfalls gezielt biopsiert. Die Anzahl der zu biopsierenden Patienten, um einen Tumor zu finden, konnte dabei um 50 % reduziert werden – von 4:1 auf 2:1. Allerdings deckt die Einsparung von Biopsien noch nicht die Kosten, die durch die generelle MRT-Untersuchung entstehen würden, was ein noch offenes Problem darstellt.

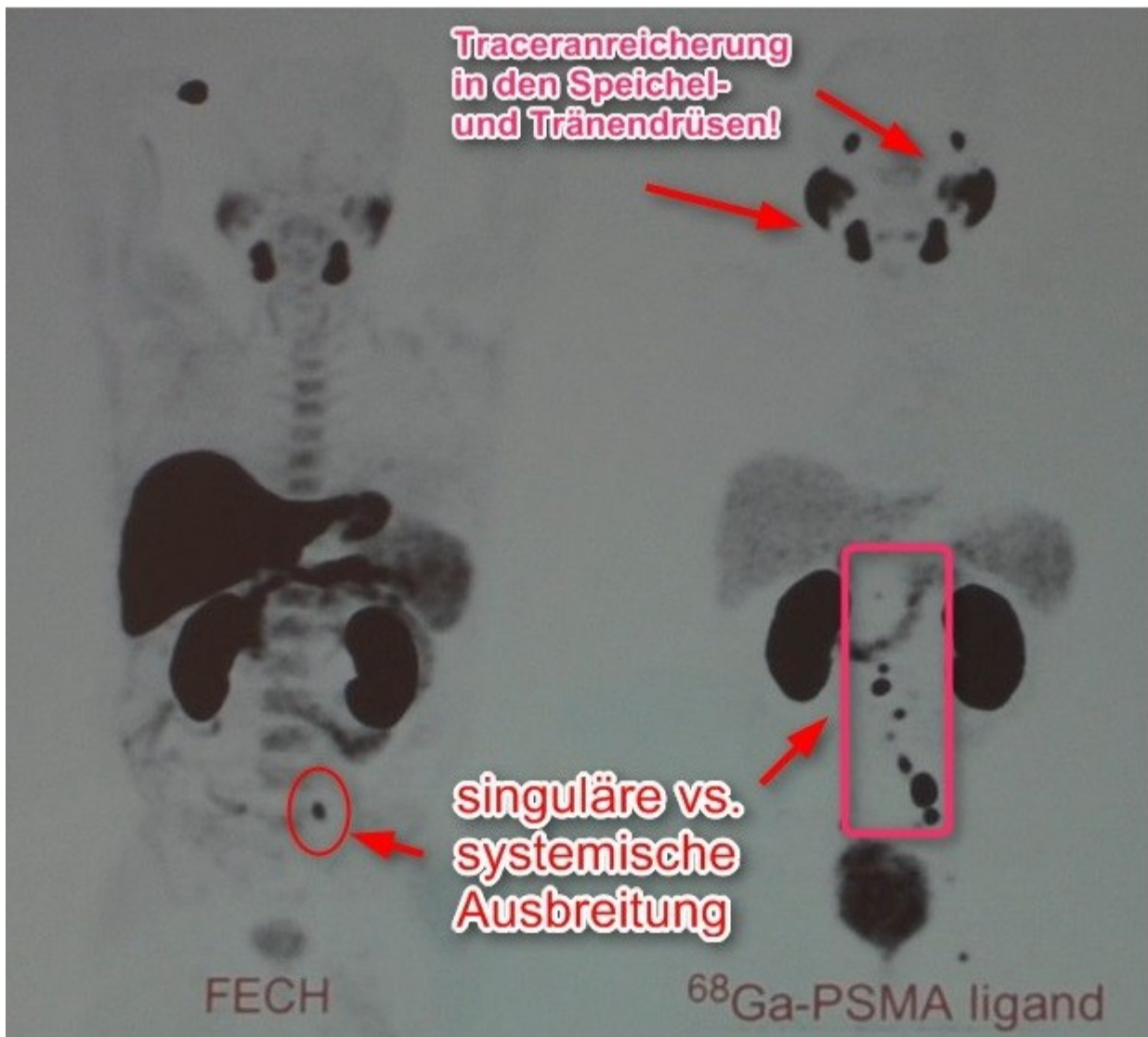
Role of MRI in PCa screening?
 Grenabo Bergdahl A. Eur Urol Suppl 2015; 14(2): e760

Pilot study within 10th screening round of Göteborg screening trial; N=124/384 men with PSA \geq 1.8 ng/ml who underwent pre-Bx MRI
 Suspicious MRI and/or PSA \geq 3 ng/ml: systematic Bx followed by targeted Bx

Men of 10 th screening round (N=384)	PSA \geq 3 ng/ml + syst. Bx	PSA \geq 3 ng/ml + suspicious MRI + targ. Bx	PSA \geq 1.8 ng/ml + suspicious MRI + targ. Bx
MRI indication	0%	20%	45%
Bx indication	20%	7%	15%
PCa detection	5%	4%	7%
Significant PCa detection*	4%	4%	5%
NNB to detect 1 PCa	4	2	2
Sensitivity	64%	46%	73%
Specificity	52%	92%	79%

A screening strategy with a lower PSA cut-off combined with targeted Bx in men with a suspicious MRI might improve PCa diagnosis

Prof. Hadaschik kam dann noch auf den Stellenwert der PSMA-PET zu sprechen. Uns ist das alles vertraut, aber den Urologen vor Ort muss es leider immer noch deutlich vor Augen geführt werden, dass die Untersuchung Einfluss auf die Therapie haben könnte. Hier ein Beispiel aus dem Vortrag, Vergleich Cholin- vs. PSMA-PET:



Die Cholin-PET hätte den Verdacht auf eine oligometastatische Erkrankung nahe gelegt und ein entsprechender Therapieansatz wäre möglicherweise ins Leere gelaufen, denn, wie es die PSMA-PET zeigt, liegt hier eher eine systemische Ausbreitung, zumindest eine recht weitreichende lymphogene Metastasierung vor.

Findet die PSMA-PET beispielsweise aber auch nur einen einzelnen Lymphknoten, dann sollte man nicht zwingend davon ausgehen, dass es da nicht noch mehr gibt, denn die Sensitivität ist beim PSMA-PET auch nur etwa 75-prozentig. Prof. Hadaschik stellte dann einen Patienten vor, bei dem nach positiver PSMA-PET (ein leuchtender Knoten) eine großräumige Lymphadenektomie im Bereich dieses Knotens durchgeführt wurde. Dabei wurden 4 von 26 entnommenen Knoten als pathologisch positiv bewertet! Wie ich meine, auch ein Hinweis, dass in diesen Settings eigentlich immer auch eine konsolidierende Strahlentherapie anzudenken wäre.

Wie entscheide ich mich in der Praxis:

MRT + Biopsieindikation

- sekundär

- primär

PET-Bildgebung

- Primärdiagnostik

- Rezidivsuche

Diskussion:

Nun wurden die vier Vortragenden auf das Podium gebeten, um sich den Fragen aus dem Zuhörerkreis zu stellen. Zu Beginn gab Prof. Schostak noch ein Statement bezüglich des Wertes der mpMRT-Bildgebung in den Leitlinien, entsprechend dem, was er hier weiter oben selbst geschrieben hat. Ich erwähne es deshalb hier nicht nochmals, obwohl es schon von entscheidender Wichtigkeit ist.

Frage:

Wie können wir Urologen dafür sorgen, dass der richtige Preis dafür gefunden, und dann auch von der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlt wird?

Antwort:

Die Radiologen machen sich natürlich auch Gedanken, wie die mpMRT immer weiter optimiert werden könnte. So hat man die **spektroskopische Untersuchung** schon länger aufgegeben. Momentan stellt man sich die Frage, ob die **Kontrastmittel-verstärkte Bildgebung** (DCE) eventuell auch eingespart werden könnte. Man hätte dann mit T2- und diffusionsgewichteter MRT-Diagnostik zwei Verfahren, die etwa jeweils zehn Minuten Zeit benötigen würden und auch ohne Endorektalspule bei heute üblichen höheren Feldstärken auskämen.

Würden bei der Ultraschall-Diagnostik kontrastverstärkende Antikörper eingesetzt, wären damit auch nicht unerhebliche Zusatzkosten, man sprach von 300 €, verbunden.

Prof. Fischbach wollte dann auch nochmal darauf hinweisen, dass nicht die Entdeckung auch wirklich jedes Tumors das Ziel sein muss, sondern man sich doch eigentlich auf die behandlungsbedürftigen Tumore konzentrieren sollte, die insignifikanten Tumoren einfach unentdeckt lassen sollte. Genau hier sah er den eigentlichen Vorteil der mpMRT-Bildgebung.

Frage:

Momentan gäbe es, neben der Abrechnungsproblematik, gar nicht genügend ausgebildete Radiologen, die so eine Prostata-mpMRT durchführen könnten. Wie viel Erfahrung braucht man eigentlich, um die Bilder sicher beurteilen zu können?

Antwort:

Darauf wurde geantwortet, dass das PI-RADS ja schon ein standardisiertes Verfahren wäre, aber man keinesfalls sagen könne, dass man das nach vielleicht 100 Untersuchungen drauf habe. Hier müsste eine entsprechende Zertifizierung nachgeschoben werden. Prof. Fischbach warf dann noch ein, dass die MRT-Diagnostik der Prostata mit das Einfachste wäre, was ein Radiologe machen kann. Zitat: "Ich finde, das ist zu schaffen!"

Prof. Schostak merke dann nochmals an, dass die mpMRT 30 % mehr Hochrisikopatienten finden würde, und das wäre doch wohl ein großer Vorteil bei allen Restriktionen, die es momentan noch gäbe.

Frage:

"Was mache ich, was will ich, wo führt das hin..."

Wie soll man denn die Zeit realisieren, die man mit dem Patienten verbringen muss, um das alles genau zu erklären? Erforderlich wäre doch zumindest 30 bis 45 Minuten vor so einer Diagnostik. Das mache doch keiner!?

Antwort:

Das tägliche Dilemma halt...

Vielleicht auch ein Gebiet, wo die organisierte Selbsthilfe aktiv werden könnte!?

Damit endet der erste Teil der Präsentation. Wenn man bedenkt, dass sich das zur Bildung Geschriebene innerhalb von gut einer Stunde abgespielt hat, dann kann schon mal die informelle Dichte dieses Symposiums erahnen! Gerade die Auswahl der Vortragenden aus der Praxis, aber mit neuen Ideen, gefällt mir. Denn, so wie ich fragen sich doch auch etliche Andere, "OK, und wie können wir das jetzt noch besser machen?".

Ich habe dem Thema Bildgebung und Früherkennung viel Raum gegeben, denn solange wir metastasierte Patienten nicht in eine dauerhafte Remission bringen können, ist die rechtzeitige Entdeckung eines behandlungsbedürftigen Krebses der entscheidende Faktor!

.....

Pro und Contra Diskussion

**13:30 - 14:20 Salvage-Lymphknotentherapie
beim Prostatakarzinom**

Vorsitz: Friedhelm Wawroschek, Oldenburg | Daniel Baumunk, Magdeburg

Vortrag Pro Chirurgie

Axel Heidenreich, Aachen

Vortrag Pro Radiotherapie:

Thomas Wiegel, Ulm

Schiedsrichter-Vortrag - wie entscheide ich in der Praxis?

Friedhelm Wawroschek, Oldenburg

.....

Vortrag Pro Chirurgie

Prof. Axel Heidenreich

Sollte im Rezidivfall eine alleinige Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert werden, kann gegebenenfalls auch eine operative Entfernung der suspekten Knoten erfolgen. Prof. Heidenreich sieht dafür gute Gründe, aber in solchen Situationen muss immer auch interdisziplinär mit den Strahlentherapeuten über den besten Weg diskutiert werden.

Zur Ausbreitungsdiagnostik in der Rezidivsituation wird auch bei Prof. Heidenreich die PSMA-PET/CT empfohlen. Er präsentierte eine Studie, die er mit anderen Kollegen durchgeführt hat, um Sensitivitätsvorhersagen entsprechend den PSA-Werten, der PSA-Verdopplungszeit und dem Gleason-Grad zu erhalten. Dabei hat sich gezeigt, dass ein absoluter PSA-Wert von >1 ng/ml und eine Verdopplungszeit von <6 Monaten mit einer positiven Diagnostik korreliert. Erstaunlicherweise ist das relativ unabhängig vom Gleason-Grad des Primärtumors!

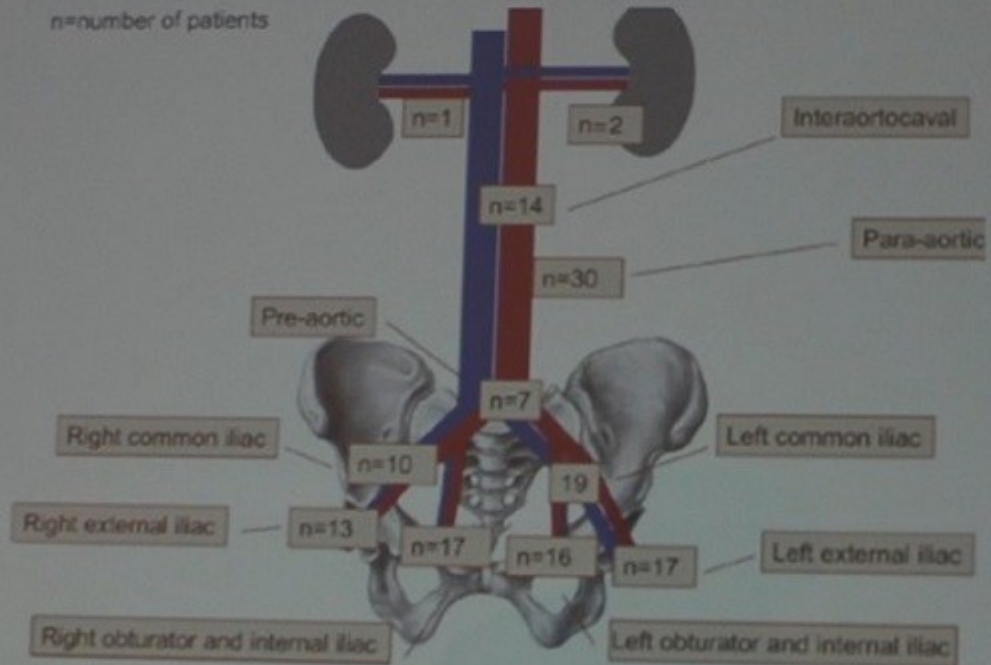
Grundvoraussetzung für jedwede Art der Salvage-Chirurgie ist eine oligometastasierte Situation, die nach Hellmann & Weichselbaum von 1995 folgendermaßen charakterisiert ist:

- Oligometastasen stellen ein intermediäres Tumorstadium mit limitierter metastatischer Kapazität dar: lokoregionäre versus systemische Metastasierung.

Eine geringe Tumorlast, verbunden mit ausschließlich lokoregionären Metastasen, ist mit einer besseren Prognose verbunden, was die Rechtfertigung für die Salvage-Metastasentherapie sein könnte. Die Grundvoraussetzung hierfür wäre natürlich, unabhängig von der entsprechenden Diagnostik, die vollständige Entfernung aller Metastasen bei akzeptabler Toxizität! Wenn auch das tumorspezifische Überleben nicht immer verbessert werden könnte, so sollte doch zumindest das symptomfreie Überleben oder die Zeit bis zur Einleitung systemischer Therapien verlängert werden.

Wo man diese lokoregionalen Lymphknoten vermuten darf, wird am besten aus einer Studie von Rigatti ersichtlich, der die Rezidivdiagnostik anhand der 2011 üblichen Cholin-PET/CT-Diagnostik durchgeführt hat:

Pelvic/Retroperitoneal Salvage Lymph Node Dissection for Patients Treated With Radical Prostatectomy With Biochemical Recurrence and Nodal Recurrence Detected by [11C]Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography



Seite 13

ch

Rigatti P et al., Eur Urol 2011; 60: 935

Etwa 2/3 aller operierten Patienten, die nach der Salvage-Operation einen PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml erreichen, dürfen mit einer rezidivfreien Zeit von etwa drei Jahren rechnen. Wird $\leq 0,2$ ng/ml nicht erreicht, verringert sich dieser Zeitraum natürlich etwas.

Für etwas Unruhe bei den Radiologen hat dann eine Folie von Prof. Heidenreich geführt, wo er die Sensitivität und Spezifität der verfügbaren PET-Untersuchungen verglichen hat:



Cholin- versus PSMA – PET/CT

	PSMA	Cholin
Pro Patient	18% falsch positiv 15% falsch negativ	22% falsch positiv 35% falsch negativ
Pro Lymphknoten		
Sensitivität	94%	73%
Spezifität	94%	88%
Positiv prädiktiver Wert	80%	76%
Negativ prädiktiver Wert	98%	90%

18 % falsch positive Befunde bei PSMA-PET/CT, das heißt 18 % der positiv dargestellten Lymphknoten wurden nach der operativen Entfernung pathologisch als nicht befallen charakterisiert, und widersprechen der fast 100-prozentigen Spezifität, die uns die Radiologen/Nuklearmediziner immer verkaufen wollen. Ihr Hinweis zu Heidenreichs Daten ist, dass man das seriös nur bestimmen darf, wenn auch nach der Lymphknotenentfernung nochmal eine PSMA-PET/CT durchgeführt wird. Manchmal greift der Chirurg eben auch daneben!? Trotzdem darf festgehalten werden, dass die PSMA-PET/CT deutliche Vorteile gegenüber der Technik mit Cholin-Tracern hat.

Was die Sensitivität angeht, ist aber unbestritten, dass es bei allen PET-Verfahren falsch negative Befunde gibt, was bedeutet, dass nicht alle befallenen Knoten immer sicher bildgebend erkennbar sind. Dazu präsentierte Prof. Heidenreich ein Beispiel, wo bei einem bildgebend singulären Knoten dieser und acht weitere entfernt wurden. Von den insgesamt neun Knoten waren pathologisch vier positiv!

Es muss deshalb von hoher Wahrscheinlichkeit weiterer, noch unentdeckter, Lymphknotenmetastasen ausgegangen werden. Die Salvage-Lymphadenektomie wird deshalb in den seltensten Fällen kurativ sein. Man gewinnt aber behandlungsfreie Zeit. In Prof. Heidenreichs Studie waren das etwa neun Monate bis zum PSA-Progress und 30 Monate bis zu einer erforderlichen weiteren Therapie. Das die Aussichten für die Patienten mit nur einem pathologischen Befund besser sind als bei denen mit mehreren Knoten, ist verständlich. Wobei der PSA-Wert bei Salvage-Operation <4 ng/ml keine befallenen Lymphknoten bei der Primärtherapie und maximal zwei befallene Knoten bei der Salvage-Lymphadenektomie als wichtigster prognostischer Faktor dienen könnten. Die Komplikationsrate nach solch einer Operation ist mit etwa 10 % recht gering, zumindest im Vergleich zur

Prostatektomie.

Zum Ende des Vortrags präsentierte Prof. Heidenreich noch einen Einblick, was vielleicht die Zukunft bei der Salvage-Lymphadenektomie sein könnte – denn PSMA-Tracer können nicht nur die Radiologen/Nuklearmediziner, sondern auch die Chirurgen gut gebrauchen. Als Weiterentwicklung der Technetium-Gammakamera wird dabei versucht, den Gamma-Strahler mittels PSMA-Liganden spezifischer an die befallenen Lymphknoten zu binden.

The slide is a presentation slide from Uniklinik Köln. It features a logo on the left and the title 'Zusammenfassung' in a large, bold font. Below the title, there is a bulleted list of points regarding pelvic salvage lymphadenectomy. The text is in a dark, sans-serif font on a light background. At the bottom left, it says 'Seite 30' and 'ch'.

UNIKLINIK KÖLN | **Zusammenfassung**

- pelvine Salvage Lymphadenektomie
 - klassischerweise vor Einleitung einer ADT
 - individuelles Vorgehen bei ausgewählten Patienten mit minimaler Metastasenlast im kleinen Becken, geringer Wahrscheinlichkeit eines frühen systemischen Rezidivs und kompletter Resektabilität der LKs
 - auf der betroffenen Seite immer eine extendierte pelvine LAD
 - | 30% undetektierte Mikrometastasen
 - | stereotaktische Radiatio bei ungünstiger Metastasenlage
 - | adjuvante Radiatio bei "gezielter" LAD
 - retroperitoneale LAD ohne wesentlichen Benefit
 - Benefit in Bezug auf progressionsfreies und ADT-freies Überleben
 - keine prospektiv randomisierten klinischen Studien (LE IV)

Seite 30 | ch

Das war die Präsentation von Prof. Heidenreich. Selbst er war sich der Grenzen der operativen Verfahren hinsichtlich beispielsweise befallener retroperitonealer Lymphknoten bewusst. Aber es mag auch andere Situationen geben, wo der Operateur passen muss. Ist dies die Chance für den Strahlentherapeuten? Oder könnten beide Verfahren in Kombination, also zuerst die operative Lymphadenektomie mit anschließender konsolidierender Strahlentherapie eine Verbesserung bezüglich der therapeutischen Endpunkte bringen? Oder sollte der Bestrahlung in der Salvage-Therapie immer der Vorrang gegeben werden? Im nächsten Teil wird Prof. Wiegel aus Ulm versuchen darzulegen, was die Strahlentherapie in bestimmten Rezidivsituationen zu bieten hat.

Vortrag Pro Strahlentherapie

Prof. Thomas Wiegel, Ulm

Die Präsentation von Prof. Wiegel war anhand folgender Fragen formuliert:

- ist die RT effektiv bei Prostatakrebs mit Lymphknotenbefall?
- die primäre Strahlentherapie,
- die adjuvante Strahlentherapie,
- die PET/CT,
- die Salvage-Strahlentherapie (+/-ADT),
- aktuelle Technik der Strahlentherapie

Anders als operative Verfahren in der Onkologie hat die Strahlentherapie immer einen gewissen Rechtfertigungszwang. Entnimmt man einen Tumor operativ, ist dieser entfernt, das bedarf keiner weiteren Beweise. Anders bei der Strahlentherapie. Da kreist so ein Riesenarm um einen herum, es summt, brummt und klappert etwas, aber man spürt nichts. Und das soll gleichwertige Ergebnisse zu einer doch recht nebenwirkungsreichen Operation haben? Prof. Wiegel geht vielleicht auch deshalb zuerst einmal darauf ein, was die Strahlentherapie beim Prostatakrebs zu bewirken vermag – in der Primärsituation, aber auch im Falle eines Rezidivs.

Rusthoven hat anhand der SEER-Datenbank in den USA versucht zu ergründen, ob die Strahlentherapie Wirksamkeit beim klinisch nodal-positiven Prostatakrebs hat. Leider ist aus den SEER-Daten nicht erkennbar, welche Dosis angewandt wurde, und ob eine begleitende Hormontherapie (ADT), wie wir sie heutzutage routinemäßig einsetzen, verwendet wurde. Trotzdem konnten die Gesamtsterblichkeit und die krankheitsspezifische Sterblichkeit um etwa 40 % gesenkt werden.

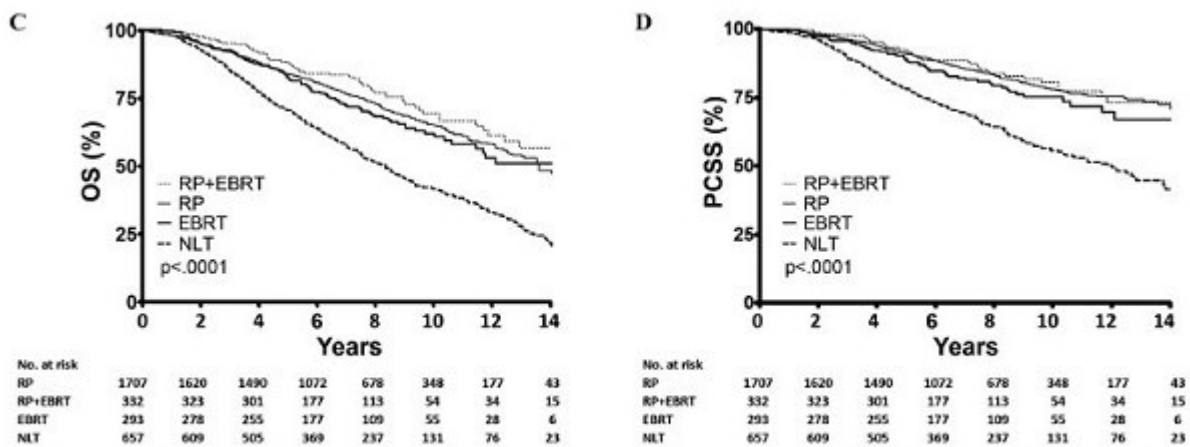


Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimate by treatment. (A) Overall survival (OS) in the clinical cohort (cN+). (B) Prostate cancer-specific survival (PCSS) in the clinical cohort (cN+). (C) Overall survival (OS) in the pathologic cohort (pN+). (D) Prostate cancer-specific survival (PCSS) in the pathologic cohort (pN+).

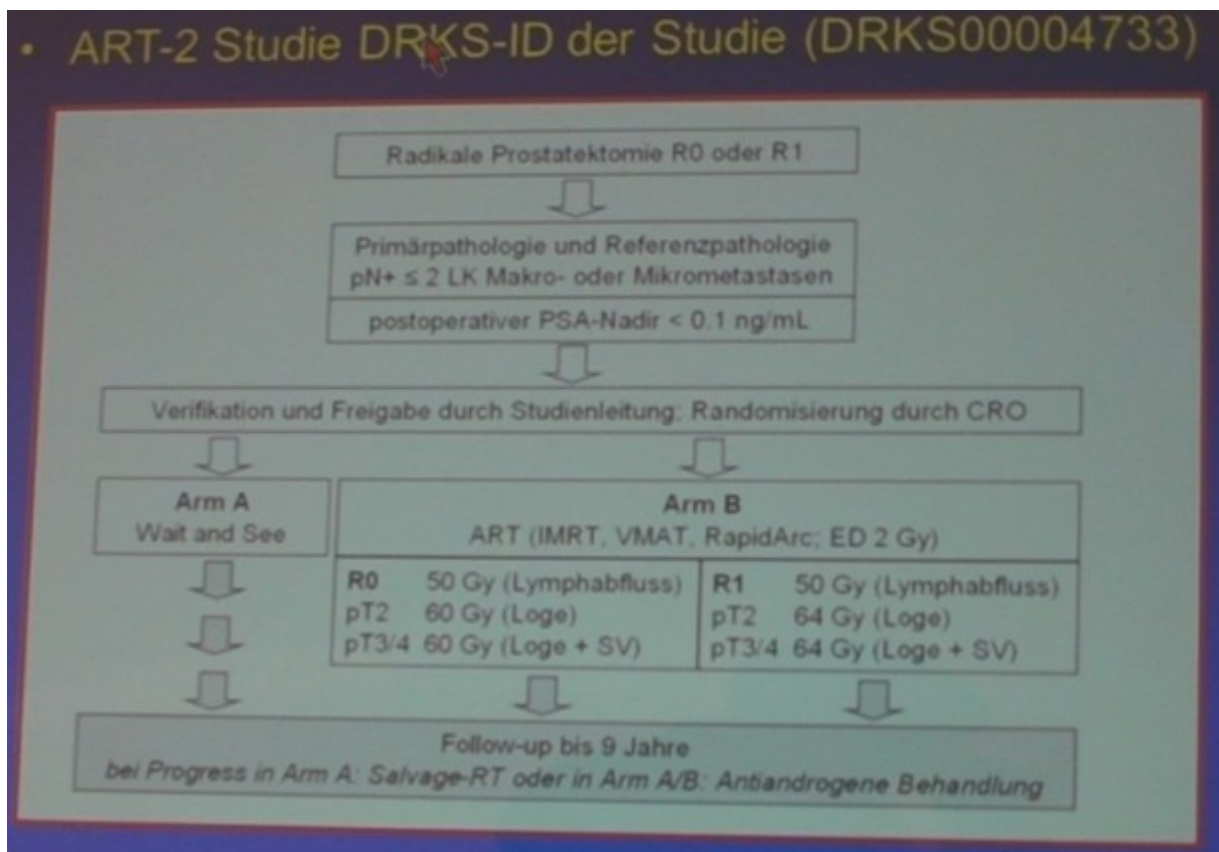
Betrachtet man erstmal nur das krankheitsspezifische Überleben (PCSS), erkennt man, dass die gängigen primären Therapieformen, also RP+EBRT (Prostatektomie + Strahlentherapie), alleinige RP (Prostatektomie) und die alleinige EBRT (Strahlentherapie) doch recht eng in ihrer langfristigen Wirksamkeit zusammenliegen. Wird erstmal keine lokale Therapie angewandt (NLT: No Local Therapy), sind die Ergebnisse doch sehr viel schlechter.

Eine **andere Untersuchung** mit Daten der Amerikanischen National Cancer Database, ebenfalls bezogen auf klinisch nodal-positive Erkrankungen zwischen 2004 und 2006, bei

denen eine nach heutigen Erkenntnissen vernünftige Strahlendosis eingebracht wurde, konnte dann eine Überlebenszeitverbesserung von etwa 50 % gegenüber einer systemischen Hormonenzugstherapie zeigen.

Prof. Wiegel präsentierte noch Daten zur adjuvanten Strahlentherapie, also einer Bestrahlung nach Operation, bevor ein PSA-Anstieg abgewartet wird. Dies ist bei befallenen Lymphknoten bei der primären Prostatektomie durchaus gerechtfertigt, denn selten erwischt ein Operateur wirklich alle befallenen Knoten bei einer begleitenden Lymphadenektomie. Da im adjuvanten Setting mit begrenzten Strahlendosen gearbeitet werden muss, erscheint es eventuell sinnvoll, keine Zeit verstreichen zu lassen. **Briganti und Kollegen** haben dazu eine retrospektive 'Matched Pair Analyse' durchgeführt. Das Gesamtüberleben der Patienten, die neben der Hormonenzugstherapie (ADT) noch eine Bestrahlung erhielten, stieg nach etwa 100 Monaten von 65 % auf 84 % an. Auch ein Hinweis darauf, dass die Strahlentherapie in diesen Stadien Wirkung hat.

Prof. Wiegel verwies auch noch auf die laufende ART-2-Studie, die nodal-positive Patienten nach Prostatektomie, die einen postoperativen PSA-Wert von $<0,1$ ng/ml erreichen, eine adjuvante RT mit unterschiedlichen Dosen, je nach R1/R0 Situation, oder eine Wait-And-See-Strategie anbietet.



Er schloss diese generelle Betrachtung der Wirksamkeit der Strahlentherapie mit dem Zitat ab:

"Da ist Musik drin".

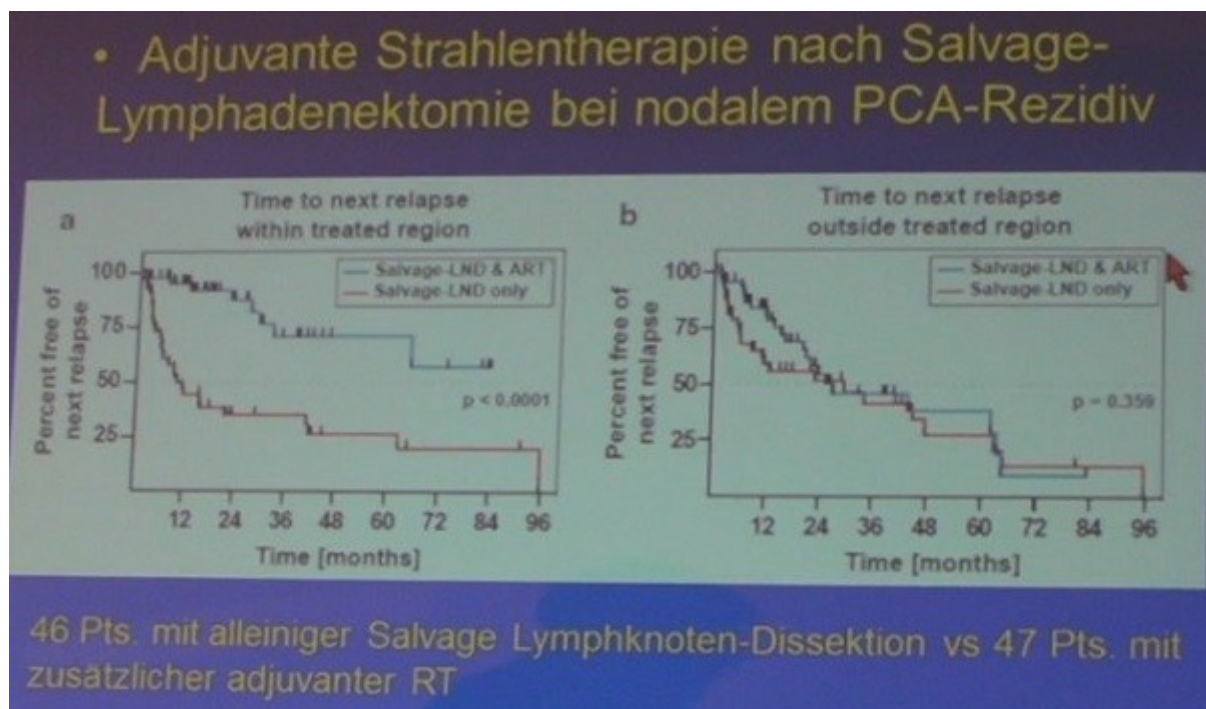
Zur Überleitung in die Rezidivsituationen brachte auch Prof. Wiegel einige Erkenntnisse zur PET/CT, die ich hier nicht wiederholen möchte, da sie konsistent zu den bisher vorge-tragen Präsentationen sind. Die PSMA-PET/CT oder PSMA-PET/MRT ist das zur Zeit

sensitivste Verfahren mit der höchsten Spezifität. Was man aber mit Patienten macht, die bei erhöhten PSA-Werten einen negativen PSMA-PET/CT-Befund erhalten, bleibt ungeklärt. Momentan weicht man dann auf das ältere Cholin-PET/CT oder eine FDG-PET/CT aus. Daten dazu sind bislang nicht bekannt, wir berichten nur von anekdotischen Einzelfällen, was aus Sicht der evidenzbasierten Medizin (EBM) unbefriedigend ist!

Findet die PET-Bildgebung nur einen befallenen isolierten Knoten, könnte vielleicht auch mit einer gezielten stereotaktischen Bestrahlung vorgegangen werden. Prof. Wiegel zeigte Ergebnisse einer kleinen Studie mit 30 Patienten mit insgesamt 34 Läsionen, die mit dem CyberKnife® behandelt worden waren. Der Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung liegt in dem sehr hohen Dosisabfall am Rand des Zielvolumens. Das ermöglicht definitive Strahlendosen an den Läsionen, was bei einer flächigen Bestrahlung, wegen der Strahlensensitivität des Darms, nicht möglich wäre. Ein weiterer Vorteil für den Patienten ist, dass die Behandlung hypofraktioniert erfolgt, also in wenigen Sitzungen bis hinab zu einer Einzeilbestrahlung.

Leider, und das muss erwähnt werden, ist das SBRT-Vorgehen nur für einen sehr kleinen Teil der Patienten wirklich mit dauerhaften Vorteilen verbunden. Lediglich zwei von 20 Patienten, die keine begleitende ADT eingesetzt hatten, erreichten einen PSA-Abfall in den nicht nachweisbaren Bereich – was das Ziel der Aktion sein sollte. Ansonsten wurden Läsionen nicht erkannt und folglich nicht mit behandelt. Die biochemisch-rezidivfreie Zeit bliebe gering. Es gab aber keine Grad-3-Nebenwirkungen, trotzdem “Experimentell – onkologisch fragwürdig“ – bei nur ca. 10 % Erfolgsrate, müsste das den Patienten zumindest kommuniziert werden!

Wie sähe es denn aus, wenn man den oder die bildgebend als befallen klassifizierten Läsionen operativ entfernt und das Gebiet dann eher großflächig nachbestrahlt. Eine Option, die ich schon am Ende von Prof. Heidenreichs Vortrag zur Diskussion gestellt hatte. Prof. Wiegel bringt auch hierzu eine kleine Studie von Rischke und Kollegen aus dem Jahr 2015, also alles **ganz aktuelle Daten**:



Der Vorteil der konsolidierenden Bestrahlung des Operationsgebietes erscheint offensichtlich. Natürlich hat die Bestrahlung keinen Einfluss auf die Rezidivsituation in unbehandelten Bereichen, was den generellen Vorteil in Bezug auf das krankheitsspezifische und das Gesamtüberleben fraglich erscheinen lässt. Was aber nicht bedeutet, dass dies ein ungeeignetes Konzept wäre, sondern man die Patienten sorgfältig selektieren muss, und das Zielvolumen möglichst auch andere Risikobereiche mit einschließen sollte.

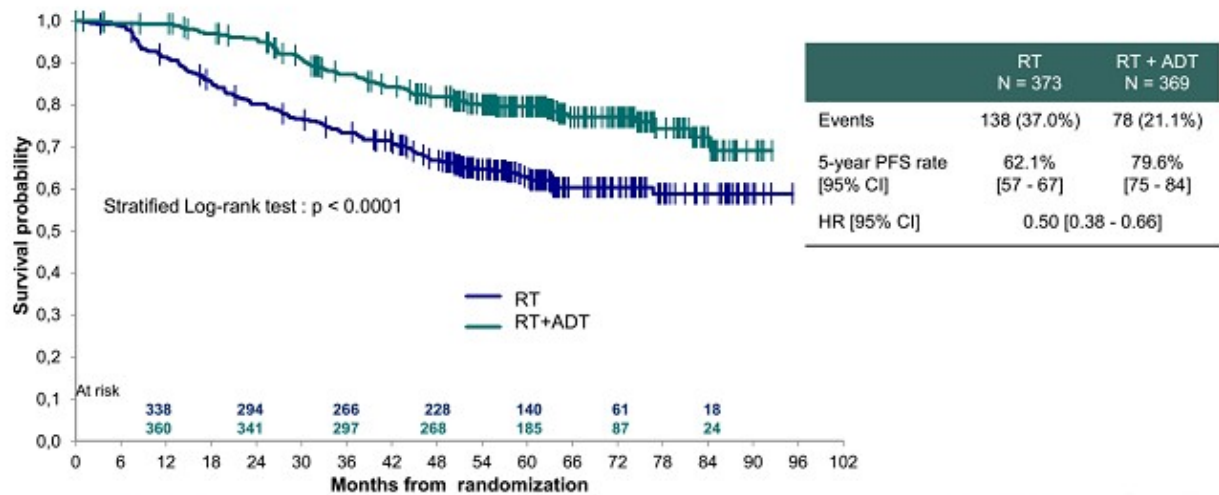
Anmerkung von Georg_:

Es gibt auch die Option, zuerst das Gebiet mit einer IMRT zu behandeln und anschließend die im bildgebenden Verfahren sichtbaren Metastasen durch CyberKnife® mit höheren Dosen zu bestrahlen („Boost“). Dann wäre eine Operation nicht erforderlich.

Prof. Wiegel kam dann zur Frage, ob denn eine zur Salvage-RT begleitende Hormontherapie (ADT) vorteilhaft wäre. Wir hören oft, auch hier im Forum, dass dies abgelehnt werde, da man sonst den Erfolg der Salvage-RT nicht kontrollieren könne. Mir dreht sich da immer etwas der Magen um, denn das ist ja wohl kein medizinischer Endpunkt, sondern eher eine Ausrede.

Präsentiert wurden dazu die aktuellen Ergebnisse der **GETUG-AFU-16-Phase-III-Studie**, die randomisiert eine ADT für sechs Monate begleitend zur Salvage-RT eingesetzt hat. Die Patienten hatten keine befallenen Lymphknoten bei der primären Prostatektomie, aber steigende PSA Werte, was auf ein biochemisches Rezidiv hindeutet, welches üblicherweise mit einer Salvage-RT angegangen wird. Das progressionsfreie Überleben konnte im Salvage-RT+ADT-Arm gegenüber der alleinigen Salvage-RT deutlich verbessert werden:

Progression-Free Survival



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

GETUG-AFU 16 Interest of short androgen deprivation therapy (ADT).

Eine ähnliche Studie mit dem Antiandrogen Bicalutamid, begleitend zur Salvage-RT, konnte vergleichbare Ergebnisse zeigen, so dass man durchaus fragen kann, ob es in Zukunft nicht eine größere Rolle spielen sollte. Hierzu müsste allerdings noch ein Vorteil nicht nur beim progressionsfreien Überleben, sondern auch beim krankheitsspezifischen bzw. dem

Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bis dahin muss jeder selbst entscheiden, ob er die Nebenwirkungen einer ADT in der Hoffnung auf eine bessere Progressionsfreiheit in Kauf nehmen will, oder ob man besser definitive Studienergebnisse abwarten sollte.

Prof. Wiegel ging noch kurz auf die aktuellen Bestrahlungstechniken, wie IMRT und die von ihm als "schnelle IMRT" bezeichnete Technik mit Umlaufverfahren ein, die das Zielvolumen sehr genau und mit hohem Dosisabfall an den Rändern erfassen können. Durch RapidArc oder VMAT-Maschinen kann eine IMRT-Sitzung in ein bis zwei Minuten durchgeführt werden. Ein Vorteil für den Patienten, da weniger Bewegungsunsicherheiten in so kurzer Zeit berücksichtigt werden müssen, was kleinere Sicherheitsränder und weniger Nebenwirkungen bedeutet.

ABER – Strahlentherapeuten sind nicht alle gleich, das war dann noch ein wenig Selbstkritik zum Schluss. Weltweit hat man mal 14 anerkannte Spezialisten gebeten, das Zielvolumen der iliakalen und der präsakralen Lymphknoten zu beschreiben, die bei einer Salvage-RT zu definieren. Das Volumen variierte beispielsweise bei den iliakalen Lymphknoten von 82 ml bis 877 ml! "Da braucht man also einen Konsens"! Trotzdem:

"Urologen und Strahlentherapeuten sind Freunde"

Ich würde es mal etwas zurückhaltender formulieren: Urologen, Radiologen und Strahlentherapeuten *sollten Freunde werden!*

So, das war ein Schnelldurchgang durch die Strahlentherapie beim Prostatakrebs-Rezidiv. Im nächsten Teil wird Priv.-Doz. Dr. Wawroscheck aus Oldenburg versuchen, ein Fazit zu formulieren, gefolgt von einer kleinen Diskussionsrunde.

Schiedsrichtervortrag – Wie entscheide ich in der Praxis?



Priv.-Doz. Dr. Wawroschek kommt aus der Urologie, sprich Chirurgie, und das merkt man ihm an. Er hat offensichtlich mehr Erfahrung mit operativen Verfahren bei Salvage-Situationen als mit der Strahlentherapie. Auch wenn der Blickwinkel für einen Schiedsrichtervortrag etwas eingeschränkt erscheinen mag, sind seine Ausführungen praxistauglich und interessant. Er eröffnet seinen Vortrag mit dem Hinweis, dass wir "vernünftige Menschen" in der Urologie und der Strahlentherapie bräuchten, so dass die Primärtherapie nicht mehr davon abhängig wäre, wen der Patient zuerst trifft – einen Urologen oder einen Strahlentherapeuten. Ich vermute mal, das könnte man in der Rezidivsituation auch gebrauchen.

Welche Gruppe von Patienten profitieren am meisten von einer Lymphknotentherapie? Diese rhetorisch gemeinte Eröffnungsfrage beantwortete er damit, dass das heutzutage eigentlich unstrittig ist, es sind die Patienten mit einer möglichst geringen Metastasierung. Er stellte eine eigene kleine Studie mit 13 Patienten vor, die nach entsprechenden PET/CT-positiven Befunden operiert wurden. Es gibt dabei einige wenige Patienten (vier von 13), die ohne jegliche weiterführende Therapie, wie beispielsweise eine ADT, zumindest mittelfristig rezidivfrei blieben. Das sind im Endeffekt alles bei der Primärtherapie übersehene Lymphknoten.

PET/CT-gesteuerte sekundäre LA – Aktuelle Ergebnisse

N	PSA2 (ng/ml)	PET/CT positive LN	PSA2 (ng/ml)	Follow-up (month)
1	0.82	1	0.22	79
2	4.09	1	<0.01	96
3	2.85	1	<0.01	78
4	1.94	1	<0.01	52
5	2.82	1	2.7	27
6	4.51	1	1.5	6
7	0.67	1	0.03	5
8	9.55	3	54.46	12
9	3.54	1	0.4	7
10	3.77	1	10.3	2
11	0.94	1	0.02	18
12	0.5	2	no histologically confirmed LN metastases	
13	1.23	1	no histologically confirmed LN metastases	
Mean	1.64			

–4 von 13 Patienten PSA-frei ohne Hormonentzug
–Follow-up: 18-96 Monate

Diese vier Patienten, die mittelfristig rezidivfrei blieben, werden im folgenden dargestellt. Als roter Faden durch die erfolgreich behandelten Fälle zieht sich dabei immer ein Gleason Score von 7 – aber nie ein Gleason Score von 8, 9 oder 10! Ebenso ist auffällig, dass die Grenze der befallenen Lymphknoten in der Summe bei etwa drei liegt. Wurden beispielsweise schon bei der primären Operation zwei befallene Lymphknoten gefunden

und in der Salvage-Operation nochmals zwei, dann sind das in der Summe vier, und damit schwindet die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Rezidivfreiheit auf praktisch 0 %.

Patient 1 (R. M. Jg. 1947)

- RPE 2001, pT2a, GS: 5, G2, pN 0/4, R0,
- Zweitpathologie: GS: 4+3, pT2x,
- PSA-Persistenz,
- ADT (ein Jahr durchgeführt),
- Empfehlung zur RT,
- PET/CT mit Nachweis einer Lymphknotenmetastase,
- Sekundäre pelvine Lymphadenektomie 2007,
- Seitdem komplette PSA-Remission (<0,01 ng/ml).

Patient 2 (H. M. Jg. 1943)

- RPE 2007, pT3a, GS:4+3, R0, pN1 (2/13),
- PSA-Persistenz 2,4 ng/ml (vor RPE: 17 ng/ml),
- PET/CT mit Nachweis einer LK-Metastase,
- Sekundäre pelvine Lymphadenektomie 2007,
- seitdem komplette PSA-Remission (<0,01 ng/ml).

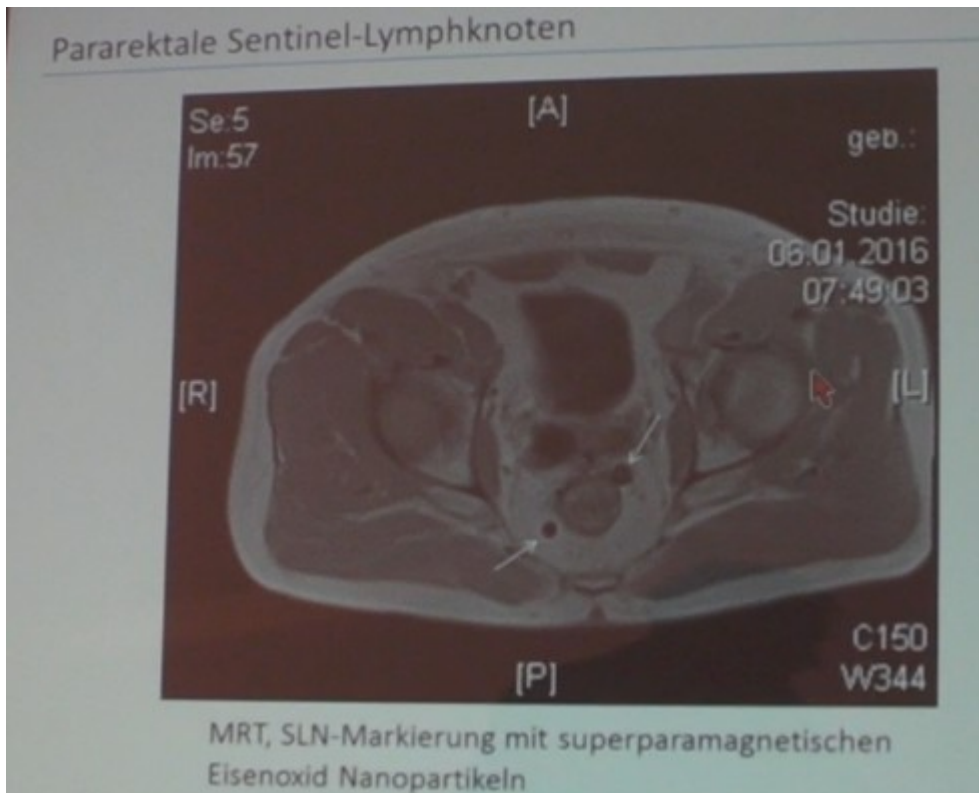
Bei einer R0-Resektion kann ein persistierendes PSA von über 2 ng/ml nicht von verbliebenen Tumorresten stammen – da muss man Metastasierung vermuten. Dr. Wawroschek weist darauf hin, dass dies der einzige Patient mit drei Lymphknotenmetastasen wäre, den er kennt, der nach Salvage Operation eine dauerhafte Remission, jetzt über acht Jahre, erlangt hätte!

Patient 3 (U. H. Jg. 1942)

- RPE in 2008, pT3a, GS: 4+3, pNx, R0,
- PSA-Persistenz 0,1 ng/ml,
- PSA-Anstieg auf 0,76 ng/ml, dann lokale Salvage-RT 2010,
- Weiterer PSA-Anstieg auf 1,1 ng/ml,
- PET/CT mit Nachweis einer Lymphknotenmetastase,
- Salvage-Lymphadenektomie, seitdem PSA <0,01 ng/ml.

Im Operationsbericht von 2008 stand, dass wegen einer nur 2 % wahrscheinlichen Lymphknotenbeteiligung auf eine Lymphadenektomie verzichtet wurde, sonst hätte man diese Metastase in der Fossa obturatoria höchstwahrscheinlich gleich bei der Primärtherapie erreicht. Die Salvage-RT und -RPE hätte entfallen können. Das ist heute Stand der Dinge. Es wird praktisch immer eine zumindest kleinere Anzahl von Lymphknoten entfernt, man vertraut weniger auf Nomogramme.

Es gibt aber auch Fälle, wo nach einer positivem PET/CT der oder die befallenen Lymphknoten nicht gefunden wurden, denn "der Lymphabfluss meint es nicht gut mit uns Operateuren"... "Schon im Lehrbuch der Lymphologie (Földie und Kubick) aus den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wird der weitverzweigte Abflussweg gezeigt. Da müsste man sich als Operateur selbstkritisch fragen, wie es kam dazu, dass vielfach nur in der Fossa obturatoria eine Lymphknotenentnahme stattgefunden hat." Das Problem bei der Prostata ist, dass es Lymphknoten gibt, die beispielsweise im Fettgewebe des Rektums liegen. Man kann diese heutzutage bildgebend darstellen, man kann sie aber nicht tasten, und deshalb nicht entfernen.



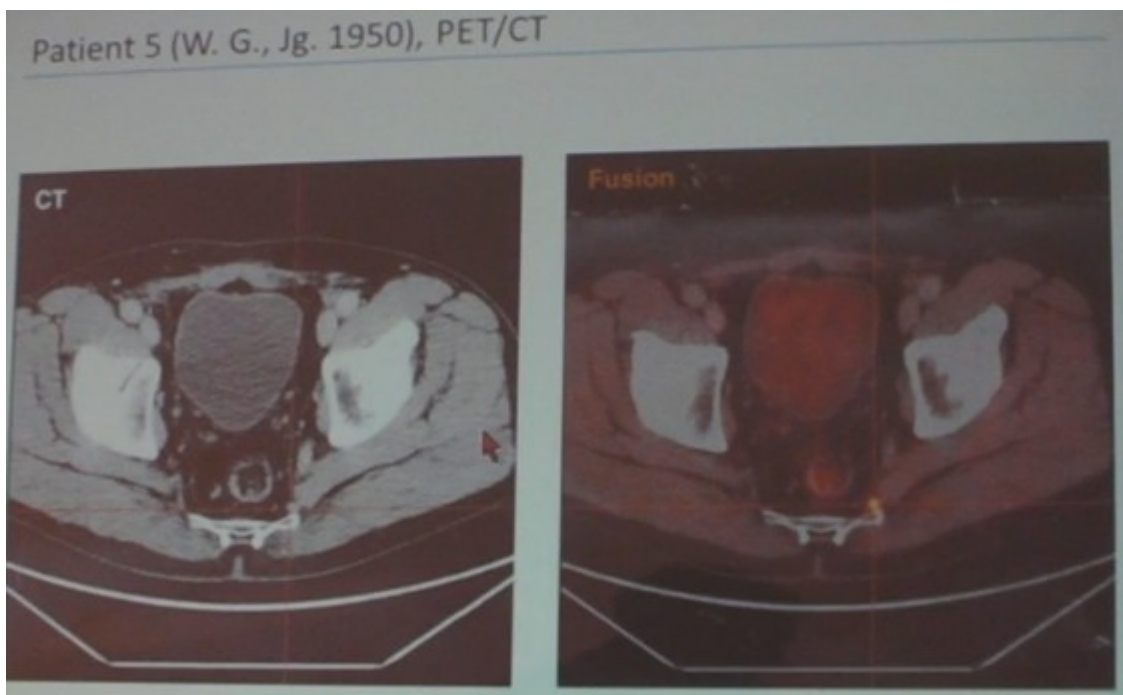
Patient 4 (B. D: Jg. 1940)

- RPE 2014, pT3a, GS: 8, pN0 (0/16), R0,
- PSA-Persistenz 0,09 ng/ml,
- PSA-Anstieg bis 0,16 ng/ml in 01-2015,
- PSMA/PET/MRT mit Nachweis einer LK-Metastase (bei PSA 0,16 ng/ml!),
- Pelvine Lymphadenektomie in 3/2015.
- Der präsakrale Lymphknoten wurde bei der Operation nicht erreicht.
- CyberKnife® + 150 mg Bicalutamid (PSA: 0,01 ng/ml und ADT)

Dr. Wawroschek hält hier den Einsatz von Bicalutamid begleitend zur Salvage-RT für problematisch, aus den schon zuvor angesprochenen Gründen, der schlechten Beurteilungsfähigkeit eines Therapieansprechens. Dies geschieht natürlich aus Sicht eines Operateurs, dem eine begleitende ADT keine Vorteile bringt – das ist bei der Strahlentherapie jedoch ganz anders.

Patient 5 (W. G. Jg 1950)

- RPE 2005, pT3a, GS: 6, pN0/R1,
- PSA-Persistenz, Salvage-RT bei PSA 0,16 ng/ml, Abfall auf 0,07 ng/ml,
- kontinuierlicher PSA-Anstieg auf 1,7 ng/ml in 2011,
- PET/CT mit Nachweis einer Lymphknotenmetastase.



Der Urologe vor Ort sagte dem Patienten, dass man das nicht operieren könne. Dr. Wawroschek hätte es vielleicht versucht, da die Metastase lateral an der Beckenwand fixiert war. Der Patient erhielt dann noch eine lokale RT auf die Lymphknotenmetastase mit kontinuierlichem PSA-Abfall auf aktuell 0,02 ng/ml (November 2015).

Patient 6 (Z. E. Jg. 1947)

- RPE 2008, pT3b, GS: 4+3, pN1, R1,
- adjuvante RT in 2009 unter Einschluss des Lymphabflusses, PSA 0,01 ng/ml,
- PSA-Anstieg auf 0,74 ng/ml 2013,
- PSMA/PET-CT mit retroperitonealen LK-Metastasen,
- sekundäre retroperitoneale Lymphadenektomie, PSA 0,07 ng/ml.
- 2014 PSA-Anstieg mit Nachweis von LK-Metastasen im tertiären vorbestrahltem Bereich.
- Erneute Lymphadenektomie 2015,
- Exitus am 8. postoperativen Tag durch fulminante LE (Lungenembolie).

Der Knackpunkt bei diesem Patienten war, und das kam in der späteren Diskussion heraus, dass in vorbestrahltem Gebiet operiert werden musste. Das birgt ein hohes Verletzungsrisiko für Blutgefäße mit der Gefahr einer Thrombose und manchmal tragischen Folgen. Dieser Patient war ohne Komorbiditäten, berufstätig mit hervorragender Langzeitprognose, da er sehr gut auf die ADT mit Bicalutamid angesprochen hatte – hier hat die Salvage-Therapie fatale Folgen gehabt.

“Ich muss ständig Patienten ablehnen zur operativen Therapie. Die Patienten kommen und haben den Wunsch, geheilt zu werden. Es sind in jeder Sprechstunde Patienten dabei wo ich sagen muss ‘von dieser Art der Chirurgie profitieren sie nicht’. Das sehen aber nicht alle Patienten, aber auch Urologen so.“

Fazit

Gut zu erreichende isolierte
Lymphknotenmetastasen operieren

Pararektale und coccygeale LK Strahlen-Therapie

Am meisten scheinen Patienten mit einer
minimalen Metastasierung von gezielten
Maßnahmen zu profitieren

Damit die Patienten davon profitieren, müssen sie frühzeitig einer weiterführenden Diagnostik und ggf. Therapie zugeführt werden. Was leider oft beobachtet werden kann ist, dass ein Patient beispielsweise einen langsamen PSA-Anstieg auf 1 ng/ml postoperativ hat – man wartet ab, macht keine PET. Erst wenn es dann zu einem schnellen PSA Anstieg auf vielleicht 3 bis 4 ng/ml innerhalb eines halben Jahres kommt, wird eine PET gemacht. Die zeigt dann eher viele und schwer zu erreichende Metastasen. Solche Patienten heilt man operativ nicht mehr!

Damit endete die Präsentation von Dr. Wawroschek und es folgte eine kleine Diskussionsrunde.

Diskussion



Prof. Schostak fragte, *"Nehmen wir mal an, wir hätten eine präoperative adäquate Diagnostik, z. B. PSMA PET/CT, würde man in der primären Lymphadenektomie auch gegebenenfalls vorhandene Risikobereiche gezielt angehen – oder nicht?"*

Prof. Heidenreich antwortete daraufhin, dass die meisten befallenen Lymphknoten in der Salvage-Situation, also nach primärer Operation, im sekundären Bereich der iliakalen Bifurkation liegen, welche bei einer primären extendierten Lymphadenektomie eigentlich schon mit einbezogen gehörten. Das ist aber nicht immer ganz einfach, da der Bereich, je nach Anatomie der Patienten, eventuell schwer erreichbar ist. Trotzdem sieht man da bei entsprechender Ausräumung 20-25 % der befallenen Lymphknoten. Ich deute das mal so, dass eine prädiagnostische PET-Bildgebung überflüssig wäre – wichtiger wäre die richtige Vorgehensweise bei der begleitenden Lymphadenektomie.

Der Urologe Prof. Rebmann stellte dann eine Frage wiederum an Prof. Heidenreich. Dabei ging es um **retroperitoneale Lymphknoten**, die Prof. Heidenreich nicht mehr operieren würde, bei Dr. Wawroschek war das aber nicht so? Sein Bauchgefühl beschrieb Prof. Rebmann damit, dass die Patienten seiner Meinung nach ein bis bis Jahre davon profitieren könnten.

Prof. Heidenreich erklärte dann, dass man das natürlich machen kann, und sein Team das auch über längere Zeit so gemacht hätte, aber man hätte dann die entsprechend behandelten (90) Patienten beobachtet und dabei feststellen müssen, dass alle in einen frühzeitigen Progress gekommen wären. Deshalb wird das nicht mehr angeboten, da der onkologische Vorteil zweifelhaft erscheint. Man sollte sich auch die Klassifizierung nochmals vor Augen führen: befallene Lymphknoten im kleinen Becken sind N1, im Retroperitoneum werden sie mit M1 bezeichnet – eine systemische Metastasierung!

Prof. Wiegel ergänzte aus Sicht der Strahlentherapie, dass man Boostbestrahlung auf lokale Läsionen mindestens auf 66 Gy hochziehen müsste (Standarddosis kleines Becken:

50 Gy), und 66 Gy auf den Dünndarm wäre *"nicht besonders komisch"*! Wenn aber der makroskopische Tumor beispielsweise operativ entfernt wurde, dann kann man mit 50 Gy sehr wohl eine Konsolidierung generieren! Das wäre ein vertretbares Risiko bezogen auf den Dünndarm.

Meiner Meinung nach wird hier der Konflikt in der Salvage-Therapie sehr gut anschaulich. Ist es zweifelhaft, dass eine dauerhafte Remission, d. h. Heilung, erreichbar erscheint, verlieren die Operateure relativ schnell ihren Elan. Ist für die Verbesserung der Situation entsprechend Betroffener eine Zusammenarbeit der Operateure mit den Strahlentherapeuten und gegebenenfalls den Onkologen erforderlich, wird es sehr schwierig, dies zustande zu bringen!

Prof Heidenreich machte dann noch einen Bemerkung, bezüglich der PSMA-PET/CT. Er hatte dafür eine untere PSA-Grenze von etwa 1 ng/ml definiert, möchte dies aber nicht als absolute Sensitivitätsschwelle sehen. Man müsse mit dem Patienten eine Balance finden, denn die meisten Patienten müssten die Kosten selber tragen. Dann wäre es schon wichtig, aus den Ergebnissen therapeutische Konsequenzen ableiten zu können. Hat man einen Patienten vor sich, der sagt, "meine Kasse übernimmt das", oder "Geld spielt keine Rolle", **dann fangen wir auch bei PSA 0,5 ng/ml an, eine PSMA-PET/CT zu machen**, was auf Zustimmung bei Dr. Wawroschek stieß.

Frage einer lokalen Onkologin: *"Hat die Brachytherapie einen Stellenwert bei isolierten Lymphknoten?"*

Prof. Wiegel antwortete darauf, dass die Brachytherapie prinzipiell schon Berechtigung hat, aber bei den hier besprochenen Situationen sieht man das nicht so. Es wäre wesentlich zu nebenwirkungsreich, die manchmal doch tief verborgenen Lymphknoten mit den LDR- oder HDR-Kanülen erreichen zu wollen.

Prof. Schostak stellte dann die Frage in den Raum, ob es sinnvoll wäre "nur die Region, die [in der PET/CT] leuchtet" auszuräumen, oder wäre es prognostisch eventuell doch sinnvoll, immer auch eine generalisierte, beidseitige Therapie, egal ob operativ oder durch Bestrahlung, durchzuführen?

Prof. Heidenreich ergriff dann wieder das Wort. Früher war man der Meinung, dass man immer beide Seiten ausräumen muss, da auch bei einseitiger PET/CT-Bildgebung, Mikrometastasen im kontralateralen Bereich vermutet werden müssten. Mit der Zeit und dem Zugewinn an Erfahrung wird das heute nicht mehr gemacht. Man räumt zwar die "befallene Seite" großzügig aus, da sich dort sehr wohl Mikrometastasen befinden, die sich der Bildgebung widersetzen, aber lässt die andere Seite unbehandelt. Das setzt aber natürlich eine nicht zu weitreichende Metastasierung voraus!

Die Sichtweise der Strahlentherapie wurde von Prof. Wiegel derart dargestellt, dass man hier eigentlich immer eine beidseitige Therapie vorschlägt, da auch die Toxizität, d. h. Nebenwirkungsrate, in etwas gleich wäre, egal ob ein- oder beidseitig bestrahlt wird. Man müsse auch bedenken, dass man, wenn sich doch noch eine weitere Bestrahlung als erforderlich zeigt, man immer einen Sicherheitsabstand zum vorherigen Zielvolumen lassen muss, was bedeutet, man hätte einen kleinen unbehandelten Bereich!

Damit endet die Berichterstattung der Zweiten Runde, wo es um die Salvage-Therapie des Prostatakarzinoms ging. **Nochmals mein Hinweis, dass hier mit kurativer Intention gearbeitet wird. Möglicherweise lebenszeitverlängernde Tumorlastsenkung in palliativen Situationen sind damit nicht gemeint!**

In der dritten Runde wird es um die Optionen und Sequenzen bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebses gehen.

In Dr. Wawroscheks Präsentation ist vielleicht ein Statement untergegangen, das als Schlüsselinformation für die Intention der Salvage-Lymphadenektomie dienen könnte:

“... Das sind im Endeffekt alles bei der Primärtherapie übersehene Lymphknoten...”

Nach einer operativen Entfernung der Prostata (RPE) kann es wegen unterschiedlicher Gründe zu Rezidiven kommen:

- Verbliebenes gutartiges Prostaatgewebe,
- Verbliebenes malignes Tumorgewebe,
- lokoregionale Lymphknotenmetastasen, die unbehandelt geblieben sind,
- weiter entfernte Lymphknotenmetastasen,
- Knochenmetastasen, die bei Primärdiagnostik nicht nachweisbar waren
- ...
- Kombination von oben aufgezählten Möglichkeiten

Steigt der PSA-Wert nach Operation an, herrscht natürlich große Angst bei den Patienten, das ist soweit verständlich. Nur allzu gerne lassen sie sich dann dazu überreden, dass man doch erst mal abwarten sollte, denn es könnte sich ja um den ersten Fall (verbliebenes gutartiges Prostatagewebe) handeln, der zwar durch steigende PSA-Werte gekennzeichnet ist, wo der PSA-Wert dann irgendwo in einen flachen Verlauf übergeht. Das wird ja hier auch immer und gerne von unserem Forumsurologen empfohlen. Das kann gut gehen, muss aber nicht! Wenn's nicht passt, hat man die Chance auf Heilung deutlich reduziert!

Ist malignes Tumorgewebe zurückgelassen worden, steigt der PSA-Wert eher mit gleichbleibender Verdopplungszeit an, üblicherweise als „exponentielles Wachstum“ bezeichnet, wobei mir das eher nach quadratischer Zunahme aussieht?! Hier würde eine frühe Salvage-Strahlentherapie (sRT) der Prostataloge helfen. **Je früher, desto besser!**

Haben Tumorzellen durch Lecks in der Prostata den Weg zu den benachbarten Lymphknoten gefunden, können sie dort solide Absiedlungen bilden, die aber vorerst nicht weiter aktiv metastasieren. Hier schlägt die Stunde der Operateure. Wartet man zu lange, dann mutieren diese Absiedlungen aber doch zu aktiv metastasierenden Zellen, und es kann zu lymphogener und/oder hämatogener systemischer Metastasierung kommen – dann ist Heilung Geschichte! Deshalb der abschließende Hinweis von Dr. Wawroschek, früh zu intervenieren, und die PSMA-PET/CT auch schon mal bei PSA 0,5 ng/ml anzudenken.

Bei allen anderen Metastasierungsformen, also beispielweise Knochen, ist Heilung sowieso kein Thema mehr. Ob irgendwelche Tumorlastsenkungen, operativ, per Strahlentherapie, HIFU, Cryo oder medikamentös Vorteile bringt, ist strittig. Ich denke aber schon, wobei die Intervention die Tumorlast schon sehr deutlich senken sollte. Mein Mentor, Dr. Myers, spricht von kompletter Remission, also ein PSA-Wert von 0,01 ng/ml. Erst dann dürfte man sich Vorteile von tumorlastsenkenden Verfahren erhoffen.

Hinweisen möchte ich noch darauf, dass ich dies als Laie skizziert habe, aus meinem Verständnis heraus, was aber weder richtig sein, noch für ein individuelles Behandlungskonzept taugen muss!

Eine zu Dr. Wawroscheks Präsentation recht gut [passende Studie](#) möchte ich dann nochmals kurz herausheben. Diese stammt von Rischke und Kollegen aus Freiburg. Hier

ging es um 25 Männer, die ein biochemisches Rezidiv nach RPE bekamen. 10 von 25 erhielten dann leitliniengerecht eine Salvage-RT der Prostataloge. Sie erhielten dann eine Cholin-PET, die befallene Lymphknoten zeigte, die unterschiedlich per Strahlentherapie oder Operation angegangen wurden. Wichtig dabei ist, dass das anschließende rezidivfreie Überleben stark von der Anzahl der gefundenen Knoten abhing:

- 34,9 Monate bei einem oder zwei PET-positiven Lymphknoten,
- 12,7 Monate, wenn mehr als zwei Lymphknoten befallen waren.

Dies bestätigt sehr gut die von Dr. Wawroschek gemachten Äußerungen bezüglich der kurativen Möglichkeiten in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Knoten.

Das mCRPC interaktiv
1 Patient - 3 Optionen - Welche Sequenz?
Vorsitz: Martin Schostak, Magdeburg
Diskussion 1: Kastrationsresistent, was nun?
Diskussion 2: Symptomatik = Progress?
Diskussion 3: Lebensqualität oder Tumorkontrolle?
Diskutanten: Manfred Johannsen, Berlin | Markus Porsch, Magdeburg

Anmerkung von Georg_:

Zur Einführung in dieses komplexe Thema sind folgende Artikel geeignet:

[Steuber et al, Moderne Systemtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms](#)

[Heidenreich, Pharmakologische Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms](#)

Da im folgenden sowohl die Wirkstoffbezeichnung als auch der Name des Medikaments verwendet werden, hier eine Gegenüberstellung:

Wirkstoff	Medikament
Cabazitaxel	Jevtana®
Abirateron	Zytiga®
Enzalutamid	Xtandi®
Radium-223	Alpharadin/Xofigo®
Denosumab	XGEVA®/Prolia®
Docetaxel	Taxotere®

Das mCRPC interaktiv – ein Patient mit drei Optionen

Jetzt durfte Prof. Schostak auch selbst ein Thema vorstellen, zudem eines, welches uns fortgeschrittene Patienten besonders interessiert. Mittlerweile gibt es doch ein paar mehr therapeutische Optionen, die aber oftmals in sehr weit fortgeschrittenen Stadien erprobt und dann dafür zugelassen sind. Wäre es sinnvoll, sie eventuell zeitlich anders einzusetzen oder sie irgendwie zu kombinieren, oder doch eher zurückhaltend sequenziell anzubieten?

Prof. Schostak hatte sich kompetente Hilfe geholt, einmal durch den Urologen

[Dr. Manfred Johannsen](#) aus Berlin, und [Dr. Markus Porsch](#), einen Spezialisten für metastasiert-kastrationsresistente Stadien aus Magdeburg.

Um das alles etwas anschaulicher zu machen, nutzte man die Daten eines Patienten, der hier mit seinem Verlauf exemplarisch immer wieder referiert wurde.

Patient G. P.

- Erstdiagnose 08/2007, im Alter von 74 Jahren, ohne Komorbiditäten,
- PSA: 3,1 ng/ml,
- Gleason Score 3+5
- Ausbreitungsdiagnostik negativ (M0)

Der Patient entschied sich für eine Strahlentherapie (72 Gy), die durch eine zwei Jahre andauernde Hormontherapie (ADT) begleitet wurde.

- PSA Nadir 02/2008: 0,01 ng/ml (unter ADT),
- PSA 07/2012 : 0,6 ng/ml (nach ADT),
- PSA 10/2012: 1,2 ng/ml (entspricht einer PSADT von drei Monaten!),
- PSA 01/2013: 5,75 ng/ml.

Gleichzeitig ergaben sich Schmerzen im rechten Beckenbereich. Eine Skelettszintigraphie, ergänzt durch eine Becken-MRT, ergab eine solitäre Knochenmetastase am rechten Iliosakralgelenk (Kreuzbein-Darmbein-Gelenk). Daraufhin wurde die Hormonentzugstherapie wieder aufgenommen und ergänzend ein Bisphosphonat (Zoledronsäure) infundiert.

An dieser Stelle kam Dr. Porsch ins Gespräch. Er versuchte anhand dieser Kasuistik zu erklären, was man heute vielleicht anders machen würde, wenn man so einen Patienten im kastrationsnaiven Stadium, aber mit Knochenmetastasen vorgestellt bekäme. Er zielte dabei auf die Ergebnisse der STEMPED- Studie ab, die einen deutlichen Überlebensvorteil gezeigt hat, wenn man Docetaxel (Taxotere®) zusammen mit einer Androgenentzugstherapie gibt. Dieser Überlebensvorteil bestand aber nur bei metastasierten Patienten, die mindestens zwei der folgenden Kriterien aufwiesen:

- Stadium T3/T4,
- PSA \geq 40 ng/ml,
- Gleason Score \geq 8

Wir hatten [im Forum ja auch schon darüber diskutiert](#). Hier ging es aber um Patienten, die primär behandelt worden waren, also im zeitlichen Verlauf nicht erst Metastasen nach einer irgendwie gearteten lokalen Therapie entwickelten. Ob dieser Ansatz dabei auch passend wäre, also dem Patienten geholfen hätte, bleibt leider momentan unbeantwortet.

Wie ging es nun weiter mit dem Patienten G. P.?

- 02/2013 erhielt er eine Bestrahlung der Knochenmetastase (15*2 Gy),
- 04/2013 wurde bei einem PSA von 10,1 mg/ml mit Bicalutamid ergänzt,

- 07/2013 PSA-Nadir 0,53 ng/ml,
- Vorstellung Uni Magdeburg,
- 09/2013 PSA: 9,14 ng/ml,
- Knochenszintigramm zeigte viele Knochenmetastasen in den Rippen und der Wirbelsäule,
- Thorax/Abdomen-CT war ohne Befund,
- Einsatz von Opiaten wegen Schmerzen erforderlich.

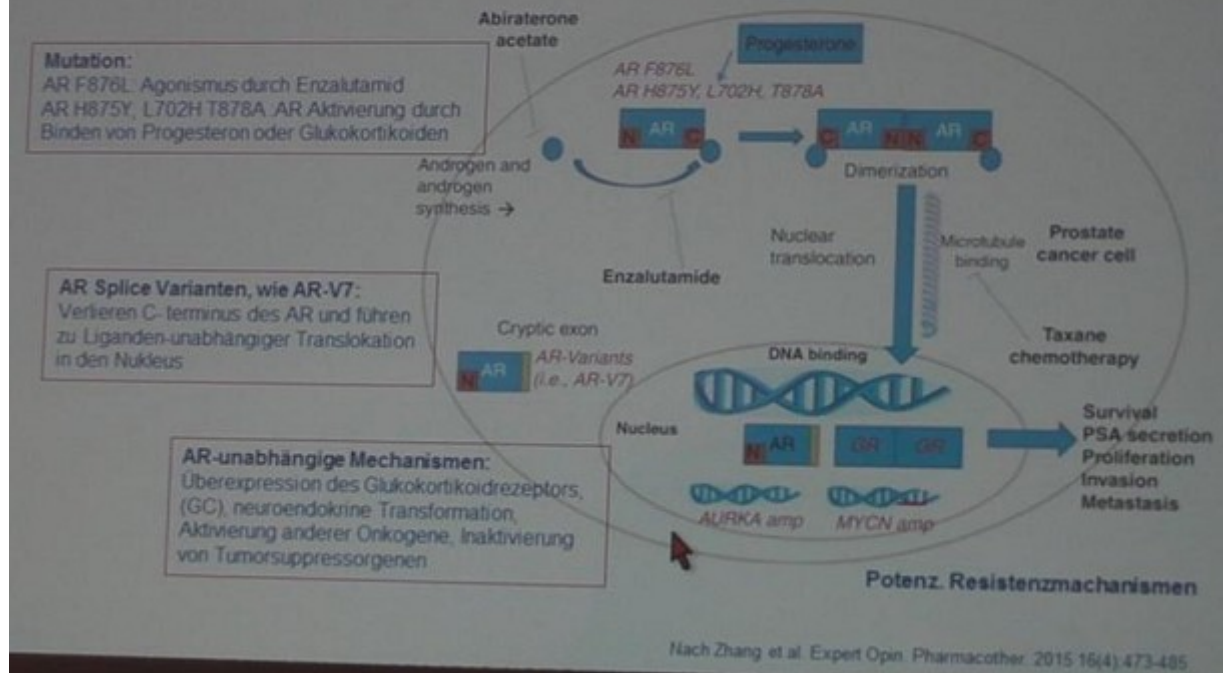
Was würde man so einem Patienten heute anbieten: Radium-223 (Alpharadin/Xofigo®) oder Zweitlinien-ADT mit Abirateron (Zytiga®) bzw. Enzalutamid (Xtandi®)?

Dr. Porsch stellte nun die Ergebnisse der Alpharadin-Zulassungsstudie vor, über die auch [hier im Forum schon ausgiebig berichtet wurde](#). Da es sich dabei um ein schon länger verfügbares Medikament handelte, gibt es mittlerweile auch Daten aus größeren Kollektiven mit längeren Nachbeobachtungszeiten. Dabei konnte das günstige Nebenwirkungsprofil bestätigt werden. Beim Gesamtüberleben ergab sich in der Praxis ein noch etwas besserer Wert gegenüber der ALSYMPCA-Studie (16 vs. 14,9 Monate).

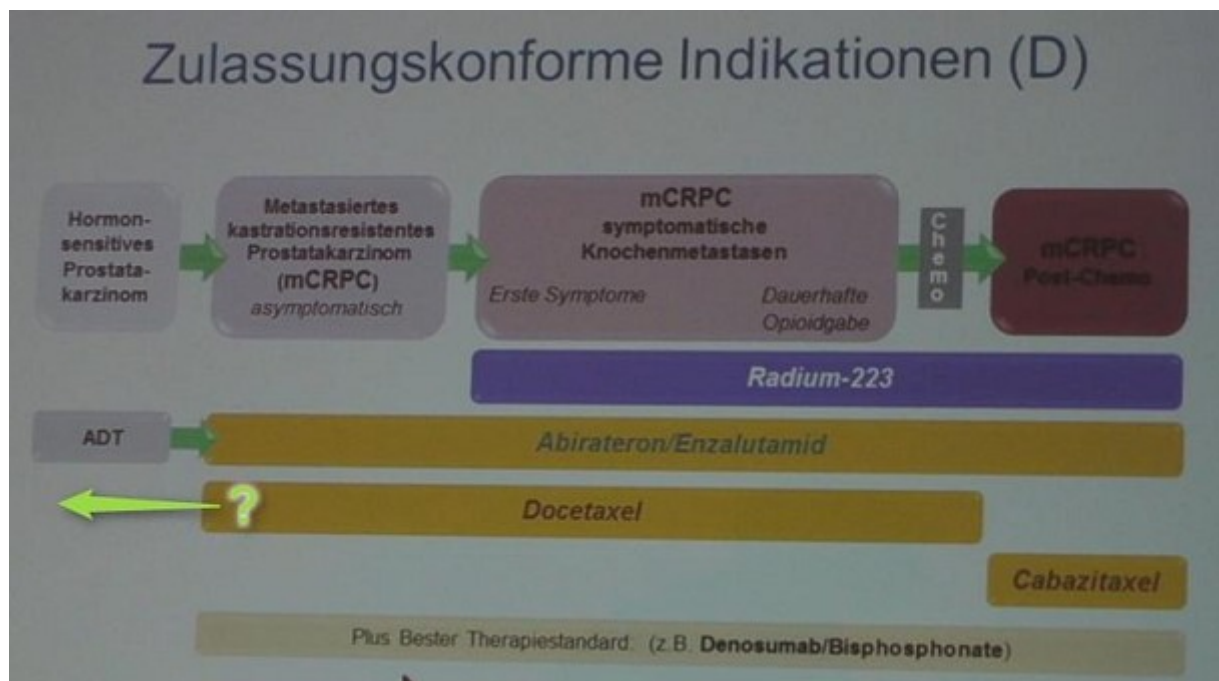
Schon Dr. Parker hatte bei der Vorstellung der ALSYMPCA-Daten über die Möglichkeit der gleichzeitigen Gabe von Alpharadin und einem Zweitlinien-Hormonpräparat wie Abirateron und/oder Enzalutamid spekuliert. Dr. Johannsen nahm diesen Faden auf und berichtete zuerst einmal grundsätzlich über Abirateron (Zytiga®), was hier allgemein bekannt sein dürfte. Das Nebenwirkungsprofil von Abirateron ist relativ unspezifisch, aber gut beherrschbar. Alternativ ist aktuell auch Enzalutamid (Xtandi®) für dieses Stadium zugelassen. Sein Wirkmechanismus ist zwar auch auf den Androgenrezeptor gerichtet, aber es unterdrückt nicht den natürlichen Bindungspartner (Testosteron), sondern blockiert den Androgenrezeptor, indem es dort Testosteron imitiert, ohne die entsprechende Transkription auszulösen. Das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid mag individuell unterschiedlich sein, aber grundsätzlich sind beide Medikamente recht gut verträglich, bzw. es können die Nebenwirkungen abgefangen werden.

Auch bei diesen Medikamenten gibt es, wie eigentlich immer bei onkologischen Erkrankungen, die Bildung von Resistenzen. Dabei wird die Wirksamkeit schwinden und es kann sogar zur Wirkungsumkehr kommen:

Potentielle Resistenzmechanismen für Abirateron/Enzalutamid



Dr. Johannsen beschrieb dann die auch uns bekannten Resistenzmechanismen, wobei er speziell auf die "neuroendokrine Transformation" hinwies. Er beschrieb dazu einen Patienten von sich, der dies nach zwei Jahren Zytiga®-Therapie zeigte und nun mit entsprechender Chemotherapie behandelt werden muss. Zusammen mit dem V7-Splice-Varianten des Androgenrezeptors sind das Resistenzen, die man vor dem massiven Einsatz von Zweitlinien-Hormontherapien noch nicht so gesehen hat. Außer dem Einsatz einer Platin-basierenden Chemotherapie stellt sich das als ein noch weitgehend therapeutisch unbekanntes Gelände dar.



Wie ging es denn nun mit dem Referenzpatienten G. P. weiter? In Magdeburg schlug man ihm Docetaxel vor, was er aber ablehnte.

Glücklicherweise konnte man ihn in ein Early-Access-Programm von Alpharadin einbringen, da die Zweitlinien-Hormontherapien, wie beispielsweise Abirateron, noch nicht in der Indikation VOR Chemo zugelassen waren. Der Patient vertrug die Behandlung gut und konnte nach der 3. Applikation die Opiatdosis um 50 % reduzieren und nach der 6. Applikation die Schmerzmedikamente ganz absetzen.

Die Alkalische Phosphatase (ALP) wird gerne zur Verlaufskontrolle verwendet, obwohl die *knochenspezifische* Alkalische Phosphatase (bALP oder OSTASE), meiner Meinung nach, der besser Parameter wäre. Der Patient zeigte einen leichten Abfall der ALP-Werte, mit schwankend konstanten PSA-Werten um die 12 ng/ml. Wäre dieser Wert stark steigend gewesen, hätte man auch noch anderweitige Metastasierung vermuten müssen, da ja Alpharadin ausschließlich auf die Knochenmetastasen wirkt, und hier nur auf die knochen-aufbauenden (osteoblastischen) Metastasen.

Heute hätte man mit Abirateron/Enzalutamid und Docetaxel noch mehr Möglichkeiten. Trotzdem wären die meisten Urologen in Magdeburg bei diesem Fall dem Alpharadin zugeneigt, wie eine spontane Befragung des Zuhörerkreises ergab.

Wichtig war Dr. Johannsen noch darauf hinzuweisen, dass kastrationsresistente Stadien durch regelmäßige Bildgebung (CT Thorax + Ganzkörperszintigraphie) alle 3-4 Monate zu kontrollieren wären. Ich persönlich würde das natürlich gerne durch eine PET/CT oder PET/MRT ersetzt sehen, was aber eine deutlich höhere Kostenstruktur aufweist, bei nicht unbedingt mehr therapeutischen Konsequenzen. Trotzdem könnten hier die Metastasen mit der größten Progression frühzeitig erkannt und gegebenenfalls lokal therapiert werden.

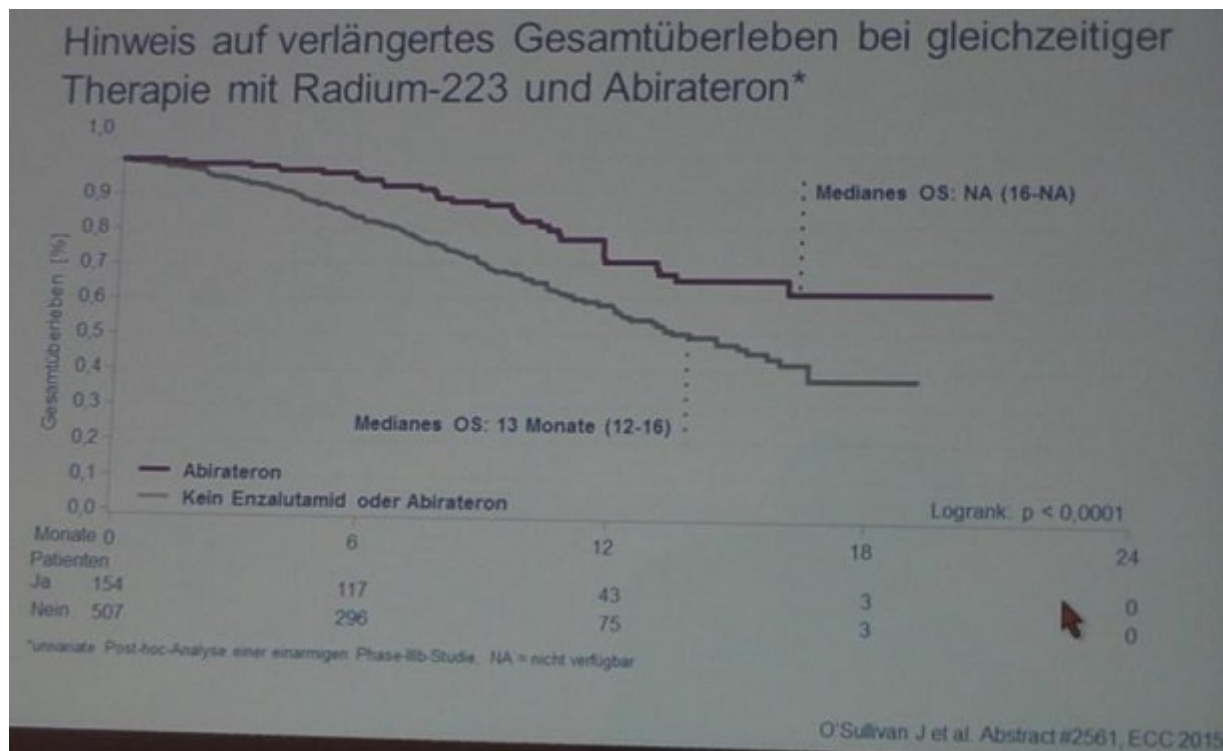
G. P.:

- 04/2015, 82 Jahre, PSA von 8 ng/ml auf 25 ng/ml,
- Ganzkörperszintigraphie zeigt massive Progression der Knochenmetastasen,
- Opiate

Was wäre nun angeraten? Chemo, Abirateron/Enzalutamid, oder nochmals Alpharadin, oder "Best Supportive Care" (reine Symptombehandlung)?

Dr. Porsch rekapitulierte dann nochmals die TAX327-Daten, die ein verbessertes Gesamtüberleben in diesen Stadien bei Einsatz von Docetaxel zeigten. Allerdings war diese Verbesserung relativ überschaubar und mit starken Nebenwirkungen zu erkaufen, zumindest wenn man 82 Jahre alt ist!? Es gibt aus den Langzeitdaten zu Alpharadin natürlich auch Fälle, die im weiteren Verlauf Docetaxel erhielten. Das ist machbar und mit den bekannten Nebenwirkungen ist zu rechnen.

Auch wurden Patienten beschrieben, die Abirateron/Enzalutamid gleichzeitig mit Alpharadin bekamen. Das ist ein interessanter Ansatz, der, wie erwartet, praktisch keine über die Alpharadintherapie hinausgehenden Nebenwirkungen verursacht hat! Es gibt zwar noch keine zulassungsrelevante Phase-III-Studie, aber die Hinweise auf Synergie sind doch schon deutlich, weshalb auch ich das momentan präferieren würde:



Auch zu einem Alpharadin-Re-Treatment gibt es ein paar Ergebnisse, die wiederum durch Dr. Johannsen vorgestellt wurden. Bekannt ist dieses Verfahren beispielsweise auch durch Docetaxel, wo man das bei primär gutem Ansprechen nach einer möglichst langen Pause einfach nochmal versucht.

Eine kleine Studie mit 44 Patienten von Oliver Sartor, vorgestellt auf dem GU-ASCO 2016, zeigte bei einem schon vielfach vorbehandelt Patientenkollektiv, dass die erneute Alpharadindgabe recht gut vertragen wurde. Das Nebenwirkungsprofil unterschied sich kaum von dem, welches man bei der primären Alpharadin-Therapie erwarten muss. Zusammenfassend kann man sagen, dass ein Re-Treatment mit Alpharadin:

- gut toleriert wird,
- vergleichsweise geringe hämatologische Toxizität aufweist,
- und eine recht gute Kontrolle der ossären Progression bewirkt.

Was aber noch nichts über einen Überlebensvorteil besagt – aber immerhin!

G. P.-Verlauf

- Chemo nicht vertragen (Allergie?),
- zwei Monate Abiraterone,
- drei Monate Enzalutamid,
- Im November 2015 verstorben

Damit endet dann auch schon der dritte Teil des Berichtes aus Magdeburg. Hier sind die Möglichkeiten erkennbar eingeschränkter, und es muss mit Patienten umgegangen werden, die durch diverse Vortherapien schon deutlich geschwächt erscheinen.

Ganz verhalten wurde die Frage gestellt, ob denn die Sequenztherapie immer noch die Therapie der Wahl wäre, oder ob man nicht doch hier und da auch Kombinationstherapien, wie beispielsweise Alpharadin + Abirateron einsetzen sollte.

Das ist ein Gebiet, auf dem momentan viele Studien laufen. Eine, wie ich meine, schöne Kommentierung dazu stammt von Dawid Crawford, welche ich im nächsten Teil als Übersetzung präsentieren möchte, auch wenn das nicht direkt etwas mit dem Magdeburger Symposium zu tun hat:

Dr. E. David Crawford: Combining Versus Sequencing Drugs

E. David Crawford is the distinguished Professor of Surgery, Urology, and Radiation Oncology, and head of the Section of Urologic Oncology at the University of Colorado Anschutz Medical Campus.

Frage:

Wie haben sich die Kombinationen und Sequenzen entwickelt, die wir zur Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs verwenden?

Dr. Crawford:

Zunächst definierten wir eine fortgeschrittene Erkrankung als Patienten, die sich bei der primären Diagnose mit Metastasen präsentieren – die Behandlungsstrategie konzentrierte sich dabei auf eine Hormon-[Entzugs]-Therapie. In den 1940er Jahren gab es anfänglich eine Menge Begeisterung, wenn bei Männern mit metastasiertem Prostatakrebs eine dramatische Verbesserung eintrat, nachdem wir ihnen Östrogene gaben oder eine bilaterale Orchiektomie durchführten. Für eine Weile meinten wir Ärzte, dass einige dieser Patienten so zu heilen wären. Aber es stellte sich bald heraus, dass bei den meisten Männern die Hormontherapie irgendwann versagte.

In den 1970er und -80er Jahren folgte die Ära der Chemotherapie. Die Southwest Oncology Group – in der ich 27 Jahre eine Mitgliedschaft innehatte und dem Urogenital-Ausschuss vorstand – entwickelte Studie um Studie, um bei nachlassender Wirksamkeit der primären Hormontherapie bei Männern weitere Therapieoptionen zu entwickeln. Wir haben jedes Medikament der onkologischen Humanmedizin geprüft, aber keines war wirklich herausragend.

Dann, vor ein wenig mehr als einem Jahrzehnt, zeigte mein guter Freund Dr. Daniel Petrylak und andere, dass Taxotere [Docetaxel] eine gewisse Wirkung bei der Krankheit hat, wenn auch nur eine geringe Wirkung. Studien wie TAX-327 und Petrylaks SWOG 9916 zeigten eine Verbesserung der Überlebenszeit. Danach folgte ein Zeitraum, wo versucht wurde, die Welt in Taxotere zu tauchen: Taxotere und dieses oder jenes Medikament; Taxotere plus Vitamine; Taxotere plus einem Impfstoff; Taxotere und Immuntherapie,

etc. Leider zeigte keines dieser Ansätze eine überzeugende Wirksamkeit zusammen mit Taxotere.

Wir haben im Wesentlichen ein neues Krankheitsstadium entstehen lassen, das wir Kastrationsresistenz post-Chemotherapie nannten: Männer, die schon eine Chemotherapie hatten und bei denen diese nicht mehr wirkte. Diesen Patienten hatten wir dann nichts mehr anzubieten.

Daraufhin wurden viele Medikamente für das Stadium nach Taxotere entwickelt. Ein paar von ihnen erreichten eine FDA-Zulassung wie Xtandi, Zytiga, ein Taxanabkömmling: Jevtana und das Radiopharmakon Xofigo. Die Vorteile waren meistens recht bescheiden, aber sie waren besser als gar keine Verbesserung der Überlebensrate.

Dies führte dazu, dass viele sagten: *"Nun, wenn es nach der Chemo funktioniert, versuchen wir es früher im Krankheitsverlauf einzusetzen. Lassen Sie uns einen Schritt nach vorne gehen"*. Dann wurden viele Prä-Chemo-Studien mit Medikamenten wie Zytiga und Xtandi durchgeführt. Und das wird natürlich auch weitergehen. *"Wenn es bei kastrationsresistentem metastasiertem PCA Prä-Chemo funktioniert, vielleicht könnte man es noch früher einsetzen?"* All diese Überlegungen mündeten in aktuell noch laufenden Studien, die zu reifen beginnen, wie die IMAGEN und die STRIVE Studie, die in früheren Krankheitsstadien nach wirksamen Therapien suchen.

Heute haben wir zumindest fünf neue Medikamente. Alle mit unterschiedlichen Wirkungsweisen, und es gibt einige Diskussionen darüber, wie sie zu nutzen wären. Welche verwenden wir zuerst? Die am wenigsten toxischen? Oder die am meisten toxischen? Kann ein Medikament Resistenz gegen ein anderes Medikament verursachen?

Aber, in jedem Tumor den wir heilen können, wie Lymphoma oder bestimmte Leukämien, setzen wir aggressive Medikamente in Kombination ein. Wir kombinieren sie, setzen sie nicht nacheinander ein! Das ist sicher auch das, was wir bei Prostatakrebs tun müssen.

Dabei gibt es aber Bedenken wegen der Toxizität und wie diese zu behandeln wäre, aber ich sage: "nutzen Sie Ihre besten Sachen sofort". Wir tun dies ja nicht für den Rest des Lebens der Patienten, sondern vielleicht sechs Monate oder so.

Frage:

Diese Toxizitäten könnten gehandhabt werden, wenn die Kombinationstherapie nur für eine kurze Zeitdauer durchgeführt würde?

Dr. Crawford:

Genau!

Frage:

Was für Kombinationen und Therapiesequenzen setzen sie ein?

Dr. Crawford:

Ich beginne mit einer effektiven Hormontherapie, welche das Testosteron runter bringt und es dort hält, einem LHRH-Antagonist wie Firmagon oder einem LHRH-Agonisten wie Eligard. Am häufigsten verwende ich Medikamente, die die stärkste Testosteron-Unterdrückung haben. Wir wissen, dass, wenn bei Patienten die Hormontherapie versagt, dies vor allem deswegen der Fall ist, weil ihr Testosteronspiegel zu Beginn nicht ausreichend gesenkt wurde. Nur etwa ein Drittel der Patienten spricht nach Versagen einer Hormontherapie gut auf Second-Line-Hormontherapien an.

Ich ergänze auch mit einem Antiandrogen wie Casodex, weil dieser Mix einen sechsmona-

tigen Überlebensvorteil hat. Und dann, natürlich, ist da noch die Chemotherapie.

Wir haben auch Medikamente, welche die Progression von Knochenmetastasen und Skelett-bezogene Ereignisse verzögern können, ich denke, das steht außer Frage.

Ich ergänze auch mit Zytiga und Xtandi. Es besteht auch nur ein geringfügig höheres Nebenwirkungsrisiko, wenn man Zytiga und Xtandi zusammen mit einer Chemotherapie einsetzt.

Was können wir darüber hinaus noch tun? Wie lange sollten wir die Medikamente einsetzen? In klinischen Studien verbesserte Xofigo die Überlebensraten und die Skelett-bezogenen Ereignisse. Das ist auch etwas, woran man früh denken könnte. Und dann gibt es noch Provenge, eine Immuntherapie.

Frage:

Was ist mit finanziellen Erwägungen? Sind nicht alle diese Mittel sehr teuer?

Dr. Crawford:

Wenn wir diese Medikamente zusammen für einen kurzen Zeitraum von vielleicht sechs Monaten oder so einsetzen und damit die Progression stoppen können, ist das etwas ganz Anderes als das Sequenzieren der Medikamente über einen sehr langen Zeitraum mit wenig Verbesserungen in den Ergebnissen.

Im Laufe der Zeit werden die Kosten auch sinken...

Dies als kleine Ergänzung zu den Magdeburger Themen. Im nächsten, und letzten, Teil werde ich kurz über das Referat von Prof. Gerd Gigerenzer sprechen. Er befasst sich mit der Auslegung von Statistiken allgemein und Medizinstatistiken im Besonderen.

.....

Der besondere Vortrag

17:15 - 17:35 **Chancen und Pitfalls der med. Statistik**

Wie kann Ärzten geholfen werden, Risiken besser zu verstehen und zu vermitteln?

Gerd Gigerenzer, Berlin

.....



„Ärzte haben kein effektives Training, um ihren Patienten Risiken angemessen zu kommunizieren“, sagte Gigerenzer bei der Preisverleihung, obwohl das Thema immer wichtiger werde. Nicht nur im Medizinstudium, sondern „bereits in der Grundschule müssen wir Kindern beibringen, mit Risiken umzugehen“.

Vorwort:

Dieses hier aus einem anderen Kontext entnommene Zitat zeigt gut, worauf es Prof. Gigerenzer ankommt. Der Mensch, egal ob Arzt oder Patient, soll sich der vorhandenen Risiken bewusst werden, denn es gibt, gerade auch in der Medizin, nie absolut sichere Verfahren. Aus diesem Dilemma heraus entscheiden, nicht nur Ärzte, oft eher konservativ – zurückhaltend, auch wenn ihr „Bauchgefühl“ erkennen lässt, dass damit nicht das Optimum angestrebt wird.

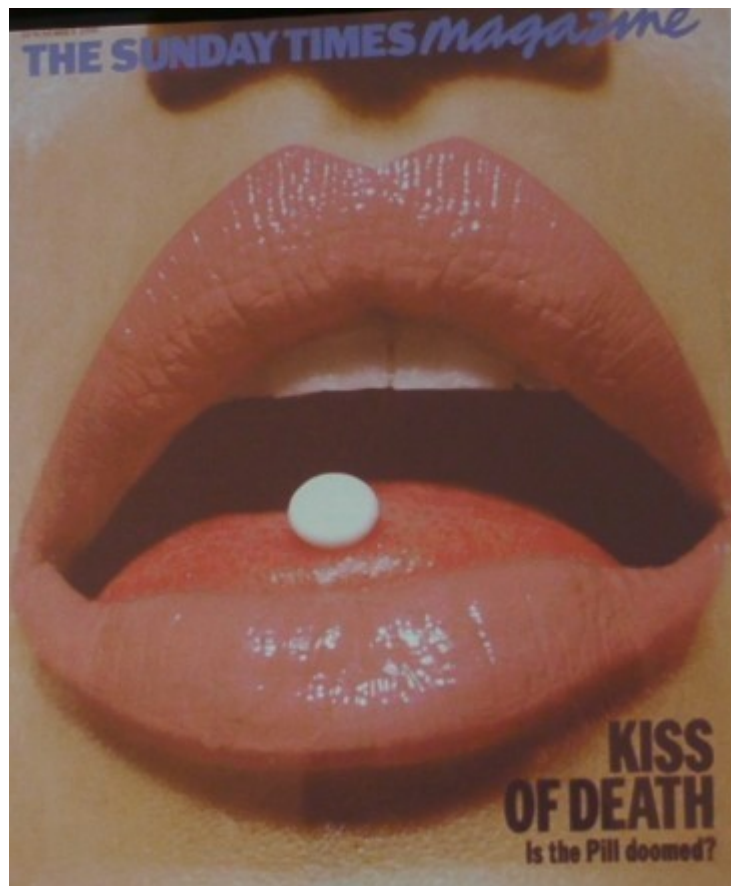
Aber auch wir Patienten, immer auf der Suche nach einer klaren Richtlinie, fallen nur allzu gerne auf Pseudowissenschaftlichkeit herein. Kaum jemand würde einem Wahrsager Glauben schenken, es sei denn, er betreibt sein Geschäft irgendwie wissenschaftlich, vielleicht mit Unterstützung von Computern!? Dann schnellt die Glaubwürdigkeit sofort in die Höhe. Und wo Bedarf ist, da entsteht Angebot. So haben sich ganze Vorhersagebranchen, auch Consultants genannt, gebildet, die gegen Geld Pseudowissenschaftlichkeit verkaufen. Vom Wetter, über Börsenkurse bis hinein in den medizinischen Bereich. Dagegen versucht Prof. Gigerenzer anzugehen:

Prof. Gigerenzer:

Er beginnt seinen Vortrag mit einem Beispiel aus der Medizin, welches er auch anderswo immer gerne anbringt. Es basiert auf einer Stellungnahme des britischen Komitees für Arzneimittelsicherheit, das der Antibabypille der dritten Generation eine 100 % erhöhtes Thromoserisiko bescheinigte. In Folge dieser Information „schrillten die Alarmglocken. Viele besorgte Frauen setzten die Pille ab, was zu unerwünschten Schwangerschaften und Abtreibungen führte.“

Dabei betrug die absolute Risikozunahme bei dem Einsatz der Pille der dritten Generation lediglich 1 von 7000. Statt einer Thrombose bei 7000 Frauen waren es 2 bei 7000 Frauen, die die Pille der dritten Generation nahmen. So betrachtet ist das wohl eher insignifikant, und unter der allgemeinen Datenstreuung zu verstehen. Wären es 200 von 7000 statt 100 von 7000, sehe es deutlich anders aus.

Die Bedeutung der relativen zur absoluten Risikozunahme war nicht bekannt, und ist wahrscheinlich auch heute noch nicht in ausreichendem Masse bekannt. Das Beispiel zeigt, dass Risikokompetenz in der Medizin heute so unerlässlich wichtig ist, wie Lesen und Schreiben, um nicht auf reißerische Berichterstattungen hereinzufallen.



"Traue keiner Statistik, die du nicht selbst gefälscht hast" dieses Bonmot wird immer gerne gebracht, wenn man statistische Aussagen generell in Frage stellen will. Das ist natürlich genauso unseriös, wie aus Statistiken eine pseudowissenschaftliche Sicherheit abzuleiten, die es so nicht gibt.

Prof. Gigerenzer brachte dann einige Beispiele, um den Sachverhalt beispielhaft darzustellen, die ich euch hier wiedergeben möchte. Als erstes bezog er sich auf ein [Interview des bekannten US Politikers Rudy Giuliani](#) aus dem Jahr 2007:

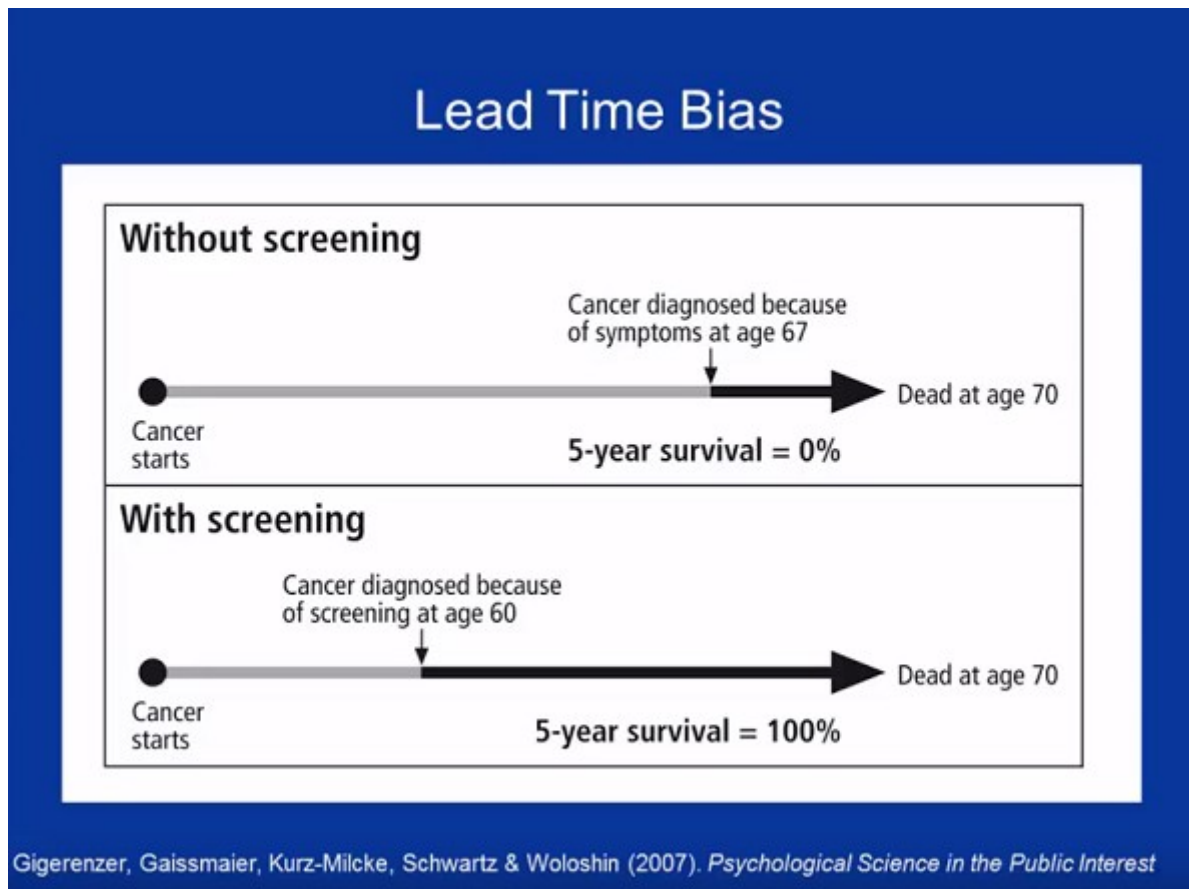
I had prostate cancer, five, six years ago. My chances of surviving prostate cancer, and thank God I was cured of it, in the United States: 82 percent. My chances of surviving prostate cancer in England, only 44 percent under socialized medicine.

"Ich hatte Prostatakrebs, vor fünf, sechs Jahren. Meine Chancen den Prostatakrebs zu überleben, und Gott sei Dank bin ich davon geheilt, in den Vereinigten Staaten: 82 Prozent. Meine Überlebenschancen bei Prostatakrebs in England: nur 44 Prozent unter staatlich kontrollierter Medizin."

Giuliani, ein Mitglied der eher konservativen republikanischen Partei, war damals in einem Abwehrkampf gegen eine allgemeine Krankenversicherungspflicht, wie sie dann von Obama (**ObamaCare**) eingeführt wurde. Da war so ein Argument der fast doppelt so großen Überlebenschancen von PCA doch gewichtig!?

Prof. Gigerenzer führte dann aus, dass sich die Daten, die von Giuliani vorgebracht wurden, lediglich auf den 5-Jahres-Überlebens-Zahlen basieren. Ein Land, wo recht intensiv eine PSA-gestützte Früherkennung betrieben wird, wie in den USA damals, hat natürlich eine viel größere Zahl von eher unbedeutenden Prostatakrebsfällen in der

Statistik stehen, die dann auch sehr gute 5-Jahres-Überlebens-Zahlen liefern. Der Grund dafür ist der sogenannte "**Lead Time Bias**" (Vorlaufzeit-Verfälschung).



Abgesehen davon, sind die absoluten Unterschiede zwischen den USA und England in den ersten fünf Jahren nach Diagnose recht gering, da sich die Krankheit, auch in palliativen Situationen, meist recht langsam entwickelt. Weiterhin ist auch hier wieder erkennbar, dass man, wenn man absolute Sterblichkeitsraten unberücksichtigt lässt, sehr eigenwillige pseudowissenschaftliche statistische Aussagen erzeugen kann.

Wir Patienten verstehen das leider nicht immer, aber auch Ärzte sind da nicht durchgehend im Bilde. So hat das Institut von Prof. Gigerenzer einmal Ärzte über den subjektiv empfundenen Wert der Krebs-Früherkennung befragt. Gibt man ihnen zuvor Information über die Mortalitätsraten, dann sind nur 5 % der Ärzte von dem Wert der Früherkennung überzeugt. Werden sie zuvor mit relativen Überlebensraten konfrontiert, dann steigt die Zustimmung zur Früherkennung auf 79 %. Das zeigt, dass auch Profis durch gezielte Informationen gelenkt werden können.

Lediglich zwei von 65 Ärzten kennen die Bedeutung der Vorlaufzeit-Verzerrung (Lead Time Bias):

Verstehen Ärzte 5-Jahre-Überlebensraten?

Teilnehmer: 65 deutsche Ärzte (Internisten) 2009

Fragen:

1. Beurteilen Sie das Krebs-Screening als nützlich?

Mortalitätsraten: 5%

Überlebensraten: 79%

2. Lead-time-bias? 2 von 65 Ärzten

3. Overdiagnosis? 0 von 65 Ärzten

Wegwarth, Gaissmaier & Gigerenzer (2011). *Medical Decision Making*

Aber auch wir Patienten sind leicht manipulierbar! Prof. Gigerenzer zeigt eine Werbung des M. D. Anderson Cancer Centers, wo 5-Jahres-Überlebens-Raten (beim M. D. Anderson) gegen die allgemeinen Mortalitätsraten (absolute Sterblichkeitsraten) beim PCA verglichen werden. Das sieht natürlich auf den ersten Blick überzeugend aus:

Wie man Patienten hinters Licht führt

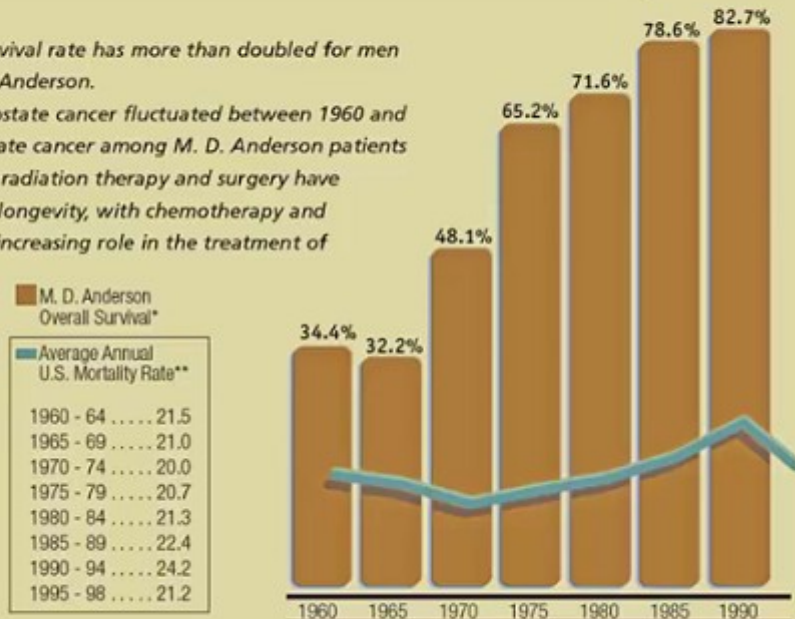
Eines der angesehensten Krebszentren in den USA: M. D. Anderson

PROSTATE CANCER

Over four decades, the overall survival rate has more than doubled for men with prostate cancer treated at M. D. Anderson.

As national mortality rates for prostate cancer fluctuated between 1960 and 1990, five-year survival rates for prostate cancer among M. D. Anderson patients continued to improve. More effective radiation therapy and surgery have contributed to the overall increase in longevity, with chemotherapy and hormone treatments now playing an increasing role in the treatment of prostate cancer.

What makes these survival statistics even more remarkable is that the M. D. Anderson patient population includes more advanced patients. If the cancer center's case mix was more like that seen nationally, its survival rates would likely be even higher.



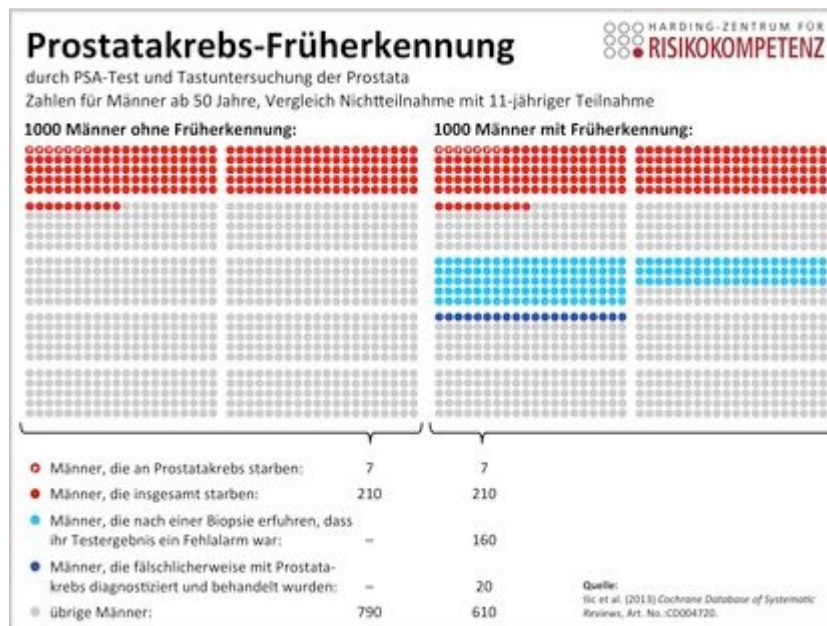
* Medical Informatics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

** National Center for Health Statistics public use tapes provided to the National Cancer Institute. The rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 1970 U.S. standard population.

Wird man ständig mit solchen Fehlinformationen konfrontiert, überschätzt man leicht den Nutzen der Krebs-Früherkennung. Prof. Gigerenzer stellte dann eine weitere Studie vor, die den Nutzen der Krebs-Früherkennung länderspezifisch aufschlüsselt: „Die meisten Europäer überschätzen den Nutzen der Krebs-Früherkennung um den Faktor 10, 100 oder mehr“. Noch am realistischsten wird das in Russland gesehen. Meiner Meinung nach könnte das auch davon beeinflusst sein, dass es dort praktisch keine Krebs-Früherkennung gibt – und man sich die Nachteile nicht eingestehen will ([Confirmation Bias](#)).

Problem erkannt, Problem gebannt

oder "wie könnte man das nun ändern"? Prof. Gigerenzers Vorschlag dazu sind sogenannte "[Faktenboxen](#)". Hier wird versucht, Meta-Analysen verständlich zu erklären, ohne dass man zuvor Statistik studiert haben muss:



Zuletzt geht Prof. Gigerenzer noch auf die Eierstockkrebs-Früherkennung ein. Ich will das hier nicht weiter ausbreiten. Wer sich die Faktenboxen dazu ansehen will, wird sie unter dem oben genannten Link finden.

Eigene Anmerkungen:

Nun ist das Thema PSA-gestützte Früherkennung bei uns Betroffenen natürlich etwas vorbelastet, denkt sich doch so manch ein Patient: 'hätte ich doch nur früher...'. Ob ihn das dann tatsächlich gerettet hätte, ist aber nicht beweisbar. Der generelle Nutzen der PCA-Früherkennung ist gering, das ist wohl zwischenzeitlich allen Beteiligten klar, aber auch nicht NULL! [In der ERSPC-Studie](#) konnte folgendes Ergebnis ermittelt werden:

Dagegen lag die Zahl der Sterbefälle an Prostatakrebs in der Screening-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (299 gegenüber 462). Daraus errechnete sich, dass das Screening das Sterberisiko an Prostatakrebs um 1,07 Tote pro 1000 Männer senkt (absolute Risikoreduktion), das heißt um 21 % (relative Risikoreduktion; sogar um 29 % nach Korrektur z. B. um Männer, die sich nicht an die Studienvorschriften in ihrer Gruppe gehalten hatten). Um einen Todesfall...

Man muss also **936** Männer einem PSA-Screening zuführen und **33** Tumoren behandeln, damit **ein** Mann gerettet wird. Dabei muss man aber berücksichtigen, dass die quasi 32 unnötig behandelten Männer möglicherweise durch die Behandlung Schaden nehmen, oder auch vor palliativer Komplikationen geschützt werden – eine individuelle Risikoabwägung!

MSKCC Risiko-basiertes Prostatakrebs-Screening:

Aktuell tut sich wieder etwas im Bereich PSA-gestützte Früherkennung, nachdem im Jahre 2012 die "U.S. Preventive Services Task Force" (USPSTF) das generelle PSA-gestützte Screening beendet hatte. Wie nicht anders zu erwarten, stieg danach das Verhältnis der weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei Primärdiagnose an, so dass aktuell Medicare ein PSA-Screening wieder als erstattungsfähig zulässt.

Das Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), eines der führenden Krebs-

zentren der USA, hat nun einen aktuellen Ratgeber zum PCA-Screening verfasst, auch wenn die Evidenz für ein solches Handeln immer noch nicht ausreichend ist. Nach entsprechender Aufklärung könnte die Früherkennung folgendermaßen durchgeführt werden:

- Beginnend im Alter von 45, ein PSA-Test ohne Tastbefund
- Wenn der PSA-Wert = 3 ng/ml? Biopsie
- Wenn der PSA-Wert zwischen 1 ng/ml und 3 ng/ml ist? Wiedervorstellung in 2-4 Jahren
- Wenn der PSA-Wert = 1 ng/ml ist? Wiedervorstellung in 6-10 Jahren
- Der PSA-Test sollte im Alter von 60 beendet werden, wenn der PSA-Wert = 1 ng/ml ist
- Im Alter von 70-75 bei allen anderen Männern.

Vor einer Biopsie sollte der PSA-Wert bestätigt, sowie das Ergebnis des Tastbefundes (DRE) berücksichtigt werden, ebenso wie der Ausschluss von benignen Erkrankungen.

Ergänzende Tests, wie die Berücksichtigung des Anteils des freien PSA-, dem Prostate Health Index, dem 4K-Score oder einem PCA3-Test können in ausgewählten Situationen vorteilhaft sein.

Prof. Gigerenzer hat in seiner Präsentation den Finger in die Wunde "Ärztfortbildung" gelegt, die noch zu oft Pharma-gesteuert erscheint. Deshalb abschließend ein Lob an das Team um Prof. Schostak für dieses Symposium mit unabhängigen Referenten.

Wer sich über Prof. Gigerenzer weiter informieren will, dem sei dieses Video angeraten, der dem Vortrag von Magdeburg in etwa entspricht (...hätte ich mir den Bericht ja eigentlich auch schenken können... grummel!)

Prof. Gerd Gigerenzer über ärztliche Risikokompetenz - on risk literacy



[Link zum YouTube-Video mit Prof. Gigerenzer](#)

"Bessere Ärzte, bessere Patienten, bessere Medizin"

Damit endet die Berichterstattung aus Magdeburg. Ich hoffe, es war nicht zu anstrengend und hat euch ein paar neue Einsichten vermittelt.