Lokale Therapien beim metastasierten Prostatakrebs

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung....2
2 Definition einer oligometastatischen Situation....3
3 Die Leitlinienempfehlung....6
4 Der Begriff der metastasengerichteten Therapie....7
5 Argumente *für* eine metastasengerichtete Therapie....8
6 Argumente *gegen* eine metastasengerichtete Therapie....9
7 Die Feststellung von Oligometastasen durch bildgebende Verfahren....11
8 Mikrometastasen....12
9 Die Diagnose von Oligometastasen vor einer Operation oder Bestrahlung der Prostata....13
10 Die Wirksamkeit einer Prostataoperation bei einem metastasierten Prostatakrebs....13
11 Die Lage der Oligometastasen nach einer Operation oder Bestrahlung der Prostata – die Rezidivsituation....17
12 Die Entfernung der Lymphknotenmetastasen mit einer Lymphadenektomie....19
13 Die Behandlung von Prostata und Metastasen durch Bestrahlung....21
14 Die Behandlung von Metastasen mit stereotaktischer Bestrahlung (SBRT)....23
15 Die wiederholte stereotaktische Bestrahlung (SBRT)....25
16 Die Kombination von Bestrahlung und Hormontherapie....27
17 Die Therapie von systemischen Metastasen....30
18 Seltener eingesetzte Behandlungsmethoden....31
19 Schlussbetrachtung....32
20 Quellenverzeichnis....33

1 Einführung

Für einen Patienten, bei dem Metastasen diagnostiziert wurden, ist es schwierig zu entscheiden, wie seine weitere Therapie aussehen soll. Einerseits möchte er gerne die Metastasen irgendwie loswerden. Auf der anderen Seite wird vielfach davon abgeraten, da dies nicht sinnvoll sei. Mit dieser Arbeit soll ein Überblick über die möglichen Therapien gegeben werden, um die Unsicherheit des Patienten zu verringern. Da es aber keine einheitliche Fachmeinung gibt, kann hier nur ein Überblick über die Alternativen gegeben werden.

Die Frage, ob man lokale Therapien anwenden sollte, wenn Metastasen sich gebildet haben, und welche Ergebnisse diese Therapien zeigen, stößt derzeit in der Fachwelt auf großes Interesse. Denn durch die verbesserten bildgebenden Verfahren erkennt man heute die Zahl und Lage der Metastasen erheblich besser als zuvor. Die Anzahl der Veröffentlichungen zu diesen Thema steigt sehr stark an, und auf Kongressen werden regelmäßig Vorträge darüber gehalten.

Die Arbeit stützt sich auf diverse Studien und Kongressvorträge. Diese werden als Quellen jeweils angegeben, damit nachvollziehbar ist, woher die entsprechende Information oder Auffassung stammt. Außerdem erlaubt dies sich über einzelnen Themen genauer zu informieren.

Es sind in der letzten Zeit verschiedene kleinere Studien veröffentlicht worden die zeigen, dass die Prognose der in die Studie aufgenommenen Patienten verbessert werden konnte, wenn statt oder neben der Hormontherapie der Tumor in der Prostata selbst und seine Metastasen operativ oder mit Bestrahlung behandelt werden.

Diese Art der Behandlung wird derzeit häufig auf verschiedenen urologischen Kongressen diskutiert, hat aber noch keinen Eingang in die S3-Leitlinie gefunden. Es handelt sich daher um keine leitliniengerechte Behandlung. Vielen Patienten erscheint aber nachvollziehbar, dass die Entfernung von Metastasen im Körper die Prognose verbessert, und wünschen eine solche Therapie. Viele Ärzte lehnen diese nicht leitliniengerechte Behandlung ab und empfehlen dagegen leitliniengerecht eine medikamentöse Therapie, teilweise in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Hiermit soll ein Überblick über die möglichen lokalen Therapien und die dazu vorliegenden Studien gegeben werden. Soweit diese Therapien im Rahmen der erwähnten Studien angewendet wurden, war das definierte Ziel in der Regel nicht, den Tumor endgültig zu beseitigen. Um ein messbares Ziel zu definieren wurde versucht, den Zeitraum zu verlängern, in dem keine Hormontherapie erforderlich ist. Erste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass diese Therapien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen können. Generell wird im Erfolgsfall nur eine langfristige Remission erreicht. Eine Heilung in dem Sinne, dass alle Tumorzellen aus dem Körper entfernt werden, ist nicht zu erwarten.

Unter lokalen Therapien versteht man alle nicht medikamentösen Therapien wie Prostataoperation, operative Entnahme befallener Lymphknoten oder die Bestrahlung. Im Gegensatz dazu sind systemische oder medikamentöse Therapien beim Prostatakrebs vor allem die Hormonentzugstherapie (ADT), die Zweitlinien-Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamit und die Chemotherapie. Es gibt darüber hinaus noch die Immuntherapie und die Radionuklidtherapie.

Meist wird man mehrere Therapien in Kombination anwenden. Vor einer Therapie der

Metastasen wird eine Operation und/oder Bestrahlung der Prostata erforderlich sein. Diese Therapien werden oft von einer medikamentösen Therapie begleitet.

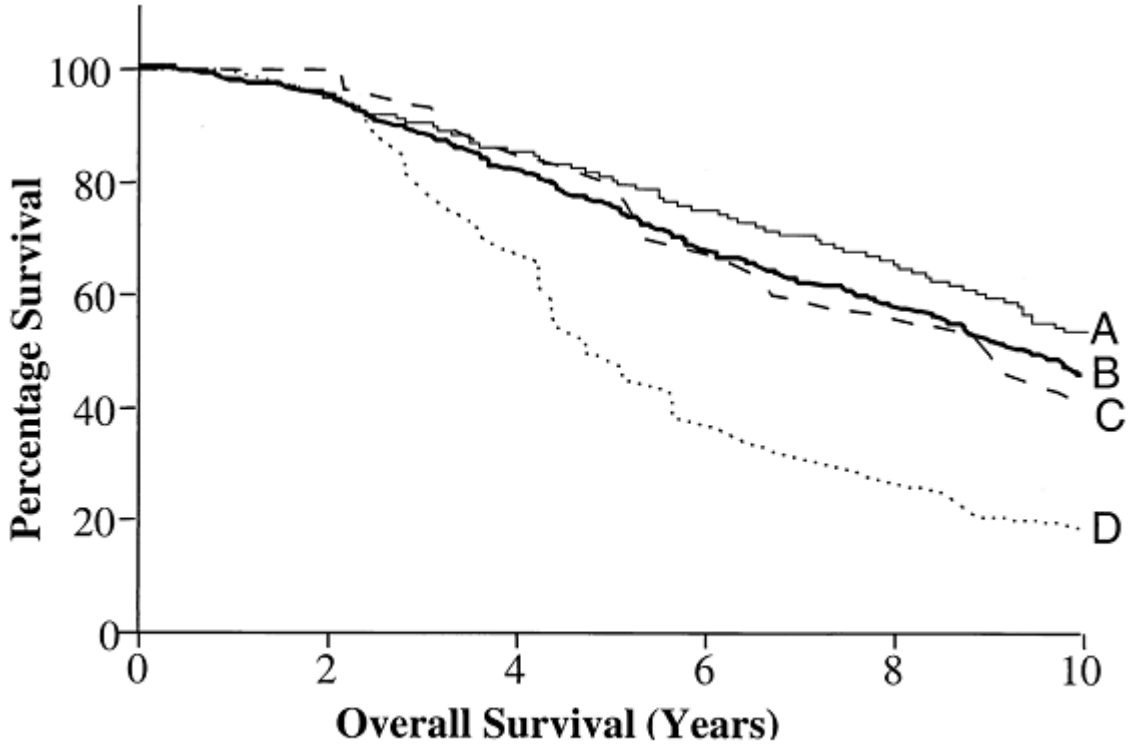
Für die Behandlung von Metastasen mit lokalen Therapien ist es wichtig, dass es sich dabei um eine begrenzte Zahl an Metastasen handelt. Darauf soll im folgenden zunächst eingegangen werden.

2 Definition einer oligometastatischen Situation

Hat der Tumor bereits Metastasen gebildet, so kann man diese unterschiedlich klassifizieren. Die Leitlinien unterscheiden zwischen Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich (N1) und anderen Metastasen (M1).

Alternativ dazu gibt es die Unterscheidung nach der Zahl der Metastasen. Hier unterscheidet man zwischen wenigen Metastasen, dies bezeichnet man als Oligometastasen [1], und vielen Metastasen, dies wird als systemische Metastasierung bezeichnet (polymetastatic).

Für die Anwendung von lokalen Therapien ist es wichtig, ob die Metastasen überhaupt mit einer Operation oder Bestrahlung behandelt werden können. Die Behandlung beschränkt sich dann nicht auf N1-Metastasen, sondern schließt auch teilweise M1-Metastasen ein.



A - keine Metastasen, C - fünf oder weniger Metastasen,
D - mehr als fünf Metastasen, B - Durchschnitt der Gruppe

Bild zitiert aus Singh [3]. Überlebenszeit nach Prostatabestrahlung abhängig von der Zahl der Knochenmetastasen.

Wo soll man nun die Grenze ziehen, was sind wenige Metastasen? Darüber besteht derzeit keine Einigkeit.

Wenn man die Grenze bei drei Metastasen zieht, ergibt sich für Patienten mit drei und

weniger Knochenmetastasen eine günstigere Prognose nach Prostatektomie, wie Schweizer et al. feststellten [2]. Legt man die Grenze bei fünf Metastasen, ergibt sich damit für Patienten mit fünf und weniger Metastasen eine bessere Prognose, so die Studie von Singh et al. [3]. Singh bestrahlte in dieser Studie Patienten mit Knochenmetastasen. Wenn man die vorhandenen Studien liest, so sind fünf Metastasen die obere Grenze. Manche Studien legen die Grenze tiefer, bei drei oder auch zwei Metastasen.

Wenn die Autoren der Studie von Singh die Grenze nicht bei fünf sondern bei sechs gelegt hätten, so wäre wohl wieder ein großer Unterschied zwischen sechs und weniger und mehr als sechs Metastasen festgestellt worden. Es gibt hier sicher einen gleitenden Übergang.

Man unterscheidet darüber hinaus, ob die Metastasen bereits bei der ersten Diagnose festgestellt wurden oder ob sie aufgetreten sind, nachdem der Primärtumor behandelt worden war und der PSA-Wert wieder ansteigt. Die Mehrzahl der Studien beschäftigt sich mit dieser Rezidivsituation, also der Behandlung nach einer Prostataoperation oder Bestrahlung.

Für die Prognose des Patienten ist auch die Größe der Metastasen wichtig. So zeigten die Studien von Fleischmann [4] und Muck [5] eine deutlich bessere Prognose des Patienten, wenn dieser nur kleine Metastasen aufwies. Fleischmann unterschied dabei zwischen Metastasen größer oder kleiner 6 mm, während Muck bei 2 mm die Unterscheidung machte.

In einer Studie von Meijer [6] wurden die Patienten nach der Ermittlung von Lymphknotenmetastasen mit Hormontherapie weiter behandelt. Im Verlauf von fünf Jahren stellte er fest, dass Patienten mit Lymphknotenmetastasen kleiner 8 mm während der Hormontherapie zu 79 % keine neuen Metastasen bildeten und den genannten Zeitraum zu 81 % überlebten. Dagegen bildeten nur 16 % Patienten mit größeren Metastasen keine neuen Metastasen und überlebten den Zeitraum nur zu 36 %.

Eine schlechte Prognose zeigte sich auch, wenn der Tumor in den befallenen Lymphknoten über die Lymphknotenkapsel hinaus gewachsen war (perinodales Tumorwachstum) [7] [8].

Insbesondere ohne Hormontherapie kann sich eine metastatische Situation auch relativ schnell verändern. Es können nach einer ersten Diagnose neue Metastasen im Körper auftreten.

Erste Ergebnisse der vorliegenden Studien zur lokalen Therapie von Oligometastasen deuten darauf hin, dass eine Verlängerung des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens erreicht wird. Das heißt, es wird nicht betrachtet, ob die Patienten aus anderen Gründen als an Prostatakrebs verstorben sind, sondern nur ob der Prostatakrebs zum Tode geführt hat.

Berkovic berichtet nach einer wiederholten SBRT-Bestrahlung von einer Prostatakrebs-spezifischen Überlebensrate nach fünf Jahren von 87,5 % (3 von 24). Im Mittel waren die 12,5 % nicht überlebenden Patienten innerhalb von 5,2 Jahren verstorben ((4 + 2*5,8)/3) [9]. Decaestecker ermittelte eine Überlebensrate von 90 %, wenn die Metastasen wiederholt mit Bestrahlung zerstört wurden [10]. Die Studie von Decaestecker umfasste 50 Patienten und die Studie von Berkovic nur 24 Patienten. Beide Studien können daher nur

einen ersten Trend zeigen.

Zum Vergleich stellte Yossepowitch fest, dass ohne Bestrahlung nur ca. 68 % der Patienten fünf Jahre überleben, die bei einem Rezidiv Metastasen entwickelten [11]. Diese Patienten hatten zu 59 % Knochenmetastasen.

Zu berücksichtigen ist bei den Studien von Decaestecker und Berkovic, dass diese etwa zur Hälfte Patienten mit Knochenmetastasen untersucht hatten. Unter diesem Gesichtspunkt ist das angegebene Überleben im Zeitraum von fünf Jahren hoch. Selbst wenn man annimmt, dass nur Patienten verstorben sind, die anfangs Knochenmetastasen hatten, so ergäben sich Überlebensraten von 77 % bzw. 76 %. Dies ist angesichts der allgemein postulierten schlechten Prognose von Patienten mit Knochenmetastasen ein hoher Prozentsatz.

Der Patient stellt sich häufig die Frage, wie lange er nach der Diagnose voraussichtlich noch leben wird. Dies kann aus den meisten Studien nicht entnommen werden, auch wenn vielfältige Diagramme dargestellt werden, in denen auf die Überlebenszeit Bezug genommen wird.

Die in den Studien verwendeten Kaplan-Meier-Diagramme vergleichen Wahrscheinlichkeiten. Wie wahrscheinlich ist es, dass ein Patient innerhalb eines bestimmten Zeitraums z. B. einen Anstieg des PSA-Wertes erlebt, wenn er eine bestimmte Therapie gemacht hat bzw. wenn er sie nicht gemacht hat? Die Kurven zeigen die in der jeweiligen Studie ermittelten Wahrscheinlichkeiten im Zeitablauf. Die vertikale Differenz zwischen den Kurven ist die „Hazard Ratio“. Eine Hazard Ratio (HR) von z. B. 0,7 zeigt eine um 30 % höhere Wahrscheinlichkeit, wenn der Patient die untersuchte Therapie durchführt.

Bezogen auf das Überleben wird jeweils dargestellt, wie lange die Patienten nach Aufnahme in die Studie überlebt haben. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Patienten z. T. lange vor diesem Zeitpunkt bereits die Diagnose Prostatakrebs erhalten hatten. Vor allem wenn die Studie Patienten untersucht, bei denen nach einer Operation oder Bestrahlung Metastasen festgestellt werden, also in einer Rezidivsituation.

Relevant ist auch das Prostatakrebs-spezifische Überleben, d. h. ob der Patient an Prostatakrebs gestorben ist oder an anderen Ursachen. Oft wird dies in den Studien nicht unterschieden. Die Studien, die dies getrennt darstellen, zeigen regelmäßig, dass mehr Patienten aus anderen Ursachen verstorben sind als an Prostatakrebs. Dabei ist auch das Durchschnittsalter der Patienten zu berücksichtigen. Handelt es sich um einen hohen Altersdurchschnitt, versterben relativ bald viele Patienten aus diversen Gründen.

Schließlich haben die Studien einen Beobachtungszeitraum von fünf oder zehn Jahren, teilweise länger. In dieser Zeit haben sich die Therapien verbessert und sind neue Medikamente verfügbar geworden. Dadurch hat sich die Prognose für Prostatakrebserkrankungen inzwischen laufend verbessert. Huland [12] zeigte, dass sich die Prognose für Prostatakranke im Durchschnitt pro Jahr um zwei bis drei Monate verbessert hat.

Auch Sport und eine gesunde Lebensweise verbessern die Prognose um 50 %, wie auf dem untenstehenden Bild erwähnt.

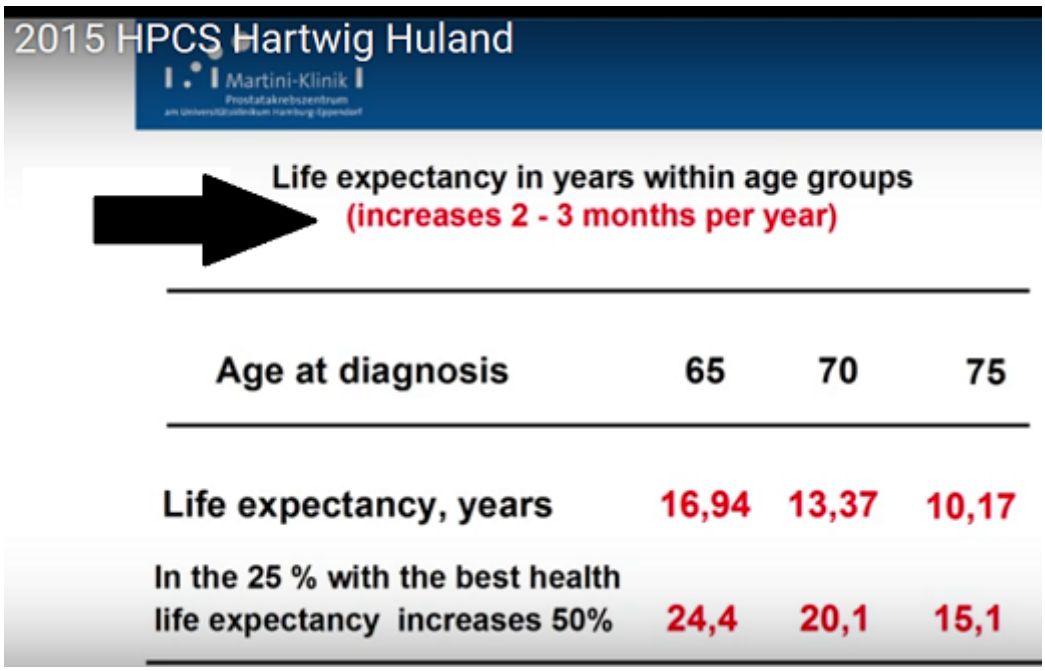


Bild aus Huland [12]

3 Die Leitlinienempfehlung

Die Schwere einer Tumorerkrankung wird mit der TNM-Klassifikation beschrieben. Diese unterscheidet nicht nach der Anzahl der Metastasen. N1-Metastasen sind Lymphknotenmetastasen in der Nähe der Prostata (fossa obturatoria), also Lymphknoten im Becken. M1 sind Fernmetastasen, z. B. Knochenmetastasen. Man hat versucht, dieses System zu erweitern. Dies konnte sich aber bisher nicht durchsetzen. In Kapitel 11 wird die Lage der N1-Metastasen genauer beschrieben.

Die Leitlinien geben unterschiedliche Empfehlungen für N1-Metastasen und für M1-Metastasen. N1-Metastasen können im Rahmen einer Prostataoperation mit einer Lymphadenektomie operativ entfernt werden oder bei einer Strahlenbehandlung der Prostata mit bestrahlt werden. Hier wird damit bereits sehr häufig eine lokale Therapie in einer oligometastatischen Situation durchgeführt.

Bei Vorliegen von Fernmetastasen (M1), also z. B. Knochenmetastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens, empfehlen die Leitlinien für die Behandlung des metastasierten Prostatakrebses die Hormontherapie, z. T. mit einer ergänzenden Bestrahlung.

Auf die Behandlung von N1-Metastasen geht die deutsche S3-Leitlinie unter der Nr. 5.58 ein, während die Hormontherapie von M1-Metastasen unter der Nr. 6.18 erwähnt wird [13].

Die europäische Leitlinie und die amerikanischen NCCN Guidelines [14] sehen für die Behandlung von N1-Metastasen die Bestrahlung in Verbindung mit einer langfristigen Hormontherapie vor. Dagegen wird die operative Entfernung und die Bestrahlung von M1-Fernmetastasen von der europäischen Leitlinie nur im Rahmen von Studien vorgesehen [15][16]. Dies ist damit begründet, dass derzeit nur kleine Studien vorliegen, die hier einen therapeutischen Vorteil belegen. Daher werden diese Therapien nicht als Standardtherapie eingesetzt.

N1 patients			
cN1	In patients with cN+ PCa, pelvic external irradiation can be given in combination with immediate long-term ADT.		B
Metastatic PCa	**Watchful waiting**	In M1 asymptomatic patients, deferred castration should be discussed with a well-informed patient.	B
	Active surveillance	Unsuitable.	A
	Radical prostatectomy	Unsuitable outside clinical trial.	A
	Radiotherapy to the prostate	Unsuitable outside clinical trial.	A
	Androgen suppression	Surgical- or medical castration (LHRH agonist or antagonist).	A
		No recommendation can be made to define the best population for combining castration with upfront Docetaxel.	A
		Castration combined with local treatment / other new hormonal treatments (abiraterone acetate or Enzalutamide) should not be used outside clinical trials.	A

Bild zitiert aus Mottet [15], Europäische Leitlinie

Die Einteilung in N1- und M1-Metastasen orientiert sich daran, ob diese während einer Operation mit einer Lymphadenektomie entfernt werden können oder nicht. Wie bereits angesprochen, ist dies eine lokale Therapie im metastasierten Stadium. Zeigen sich Metastasen durch bildgebende Verfahren bereits vor der Operation, so sind die meisten Urologen bereit, diese während der Operation zu entfernen. Dies erfolgt in der Regel auch in kurativer Absicht.

Dagegen sieht die Leitlinie im Rezidivfall nicht vor, dass Lymphknoten in gleicher Zahl und Lage mit einer Lymphadenektomie entfernt werden. Die Leitlinien berücksichtigen nicht die neuen bildgebenden Verfahren, mit denen eine oligometastatische Situation von einer systemischen Situation unterschieden werden kann. Das derzeit beste bildgebende Verfahren, eine PSMA-PET/CT oder PSMA-PET/MRT, ist derzeit praktisch nur in Deutschland allgemein verfügbar. Damit können auch sehr kleine Metastasen ab 1 mm Größe sichtbar gemacht und lokal therapiert werden.

Man geht also in den Leitlinien bereits davon aus, dass die Entfernung von N1-Metastasen die Prognose verbessert. Heute können aber mit gezielter Bestrahlung fast alle Metastasen im Körper behandelt werden, auch die, die sich nicht in der Nähe der Prostata befinden. Es erscheint nachvollziehbar, dass sich ebenfalls die Prognose verbessert, wenn man Metastasen überall im Körper beseitigt, und nicht nur in der Nähe zur Prostata.

4 Der Begriff der metastasengerichteten Therapie

Werden nach einer Behandlung des Primärtumors in der Prostata darüber hinaus die Metastasen therapiert, bezeichnet man dies als metastasengerichtete Therapie oder MDT (metastases directed therapy).

Die Entfernung der Metastasen wird auch als Metastasektomie (metastasectomy) bezeich-

net.

Für die lokale Behandlung von Lymphknotenmetastasen gibt es grundsätzlich die Möglichkeit der Lymphadenektomie, also der operativen Entfernung der befallenen und darüber hinaus der verdächtigen Lymphknoten.

Daneben ist es möglich, Lymphknoten- und Knochenmetastasen mit Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) oder stereotaktischer Bestrahlung (SBRT, z. B. CyberKnife®) zu bestrahlen. Die SBRT bietet sich vor allem für das Bestrahlen von Oligometastasen an.

5 Argumente *für* eine metastasengerichtete Therapie

Welche Gründe sprechen nun für die lokale Behandlung eines oligometastasierten Prostatakrebses?

- Der wichtigste Faktor für die Prognoseverbesserung bei einer oligometastatischen Situation ist die erfolgreiche Therapie des Primärtumors in der Prostata. Damit wird die größte Tumormasse bzw. Tumorlast entfernt (cytoreductive therapy). Erst dann kann die Tumorlast durch die Behandlung der Metastasen weiter gesenkt werden.

- Studien zeigen, dass eine Operation der Prostata neben einer Hormontherapie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Man kann daraus schließen, dass eine weitere Tumorlastsenkung durch Entfernen der Metastasen zu einer weiteren Verlängerung der Überlebenszeit führt, obwohl sich dies erst vereinzelt aus kleineren Studien ergab.

- Die metastasengerichtete Therapie kann ein Rezidiv behandeln und damit ein Ansteigen des PSA-Wertes verzögern, wie in mehreren Studien gezeigt wurde. Dadurch kann der Beginn der Hormontherapie später eingeleitet werden. Man geht davon aus, dass dies zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen kann.

- Es gibt heute bessere bildgebende Verfahren, die für die Therapie herangezogen werden können. Dadurch kann eine oligometastatische Situation besser diagnostiziert werden, und lokale Therapien der genau lokalisierten Tumorherde sind möglich.

- Die Behandlung von Metastasen ist heute mit sehr geringen Nebenwirkungen u. a. durch eine SBRT-Bestrahlung möglich. Die behandelten Metastasen werden damit dauerhaft zerstört. Auch wenn damit oft wegen wieder neu auftretender Metastasen keine dauerhafte Wirkung erreicht wird, kann die Behandlung Vorteile für den Patienten bringen.

- Die Metastasen können in einem späteren Stadium zu Beschwerden führen, wenn sie weiter gewachsen sind. Dies kann durch eine frühzeitigen Entfernung vermieden werden.

- Bei anderen Krebsarten wird heute bereits sehr häufig eine metastasengerichtete Therapie durchgeführt. Entsprechende Studien weisen hier eine gute Wirksamkeit dieser Therapie nach [17].

- Man verstirbt selten am Tumor in der Prostata selbst, sondern zu über 90 % ruft die

Metastasierung die lebensbedrohliche Situation hervor [8]. Allerdings werden die Metastasen vor allem durch den Primärtumor in der Prostata verursacht.

Kastrationsresistente Tumorzellen können sich auch in den Metastasen bilden und von dort aus weiter metastasieren. Die metastasengerichtete Therapie kann durch die Entfernung dieser Metastasen das Eintreten der Kastrationsresistenz verzögern oder möglicherweise sogar verhindern [18].

Vor einigen Jahren noch hat man eine Prostataoperation abgebrochen, wenn Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden. Heute entfernt man trotzdem die Prostata, um die Tumorlast zu senken, d. h. die Menge der aktiven Tumorzellen. Die im Kapitel 10 dargestellten Studien zeigen, dass dies die Prognose deutlich verbessert.

6 Argumente *gegen* eine metastasengerichtete Therapie

Es gibt auch gute Gründe *gegen* metastasengerichtete Therapien.

- Die vorliegenden kleinen Studien sind kein ausreichender Nachweis, dass eine Verlängerung der Lebenszeit durch diese Therapien erreicht werden kann.

- Die Wirksamkeit dieser Therapien zeigte sich in manchen Studien am deutlichsten bei Patienten, die bereits eine vergleichsweise gute Prognose hatten. Es waren Patienten mit einer oder zwei Metastasen. Ob die Prognose sich bei diesen Patienten durch lokale Therapien weiter deutlich verbessert, ist ungeklärt.

- Es können nur die in bildgebenden Verfahren sichtbaren Metastasen entfernt werden. Es ist aber mit kleineren Mikrometastasen zu rechnen, die im weiteren Verlauf wieder zu größeren Metastasen wachsen können. Deshalb müsste eine lokale Therapie mit einer systemischen Therapie kombiniert werden.

- Die vorliegenden Studien verfolgen das Ziel, den Beginn der Hormontherapie später erfolgen zu lassen, da dies ein messbares Ergebnis für eine Studie ist. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien war zu kurz, um Aussagen über eine Verlängerung der Überlebenszeit zu machen.

- In anderen, älteren Studien konnte jedoch allgemein kein Unterschied in der Dauer der Lebenszeit zwischen einem sofortigen Beginn einer Hormontherapie und einem verzögerten Beginn einer Hormontherapie festgestellt werden. Damit werden das Ziel und das Ergebnis der angegebenen Studien in Frage gestellt.

Auf Grund der im letzten Punkt erwähnten Studien beginnen manche Ärzte erst mit einer Hormontherapie, wenn durch den Prostatakrebs Symptome wie Schmerzen auftreten. Dies ist eine vertretbare Vorgehensweise, da sich aus der erwähnten Studien ergibt, dass ein verzögerter Beginn der Hormontherapie die gleiche Überlebenszeit ergibt wie eine sofortige Hormontherapie. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit hohem Risiko, die ohne Hormontherapie schnell sehr hohe PSA-Werte zeigen. Die Studien betrachteten auch nur Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

Schröder et al. erstellten zu dieser Frage die EORTC 30846 Phase-III-Studie [19]. Untersucht wurden Patienten mit wenigen Lymphknotenmetastasen und keinen Knochenmetastasen. In der Studie konnte zwischen einem sofortigen Beginn der Hormontherapie und

einem verzögerten Beginn kein Unterschied im Prostatakrebs-spezifischen Überleben festgestellt werden.

Andere Studien untersuchten die Dauer dieses Überlebens, nachdem eine Prostataoperation durchgeführt worden war. Isbarn, Huland und Graefen [20] stellten fest, dass nach zehn Jahren nach einer Prostataoperation nur 19 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen durch die Prostatakrebserkrankung verstorben waren. Dabei waren 21 % der untersuchten Patientengruppe nach der Operation bestrahlt worden und 13,6 % hatten eine Hormontherapie erhalten.

Boorjian et al. [21] stellten fest, dass nach zehn Jahren nur 14,2 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen nach Prostataoperation an Prostatakrebs verstorben waren. Es wird berichtet, dass die Hormontherapie, die die meisten der Patienten in dieser Studie machten, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte.

Bei den genannten Studien von Isbarn und Boorjian wurde nur auf die darin angegebene tumorspezifische Überlebenszeit Bezug genommen. Die Ergebnisse mit einer Hormontherapie in diesen Studien waren jeweils ein geringerer Anstieg des PSA-Wertes und ein langsameres, lokales Fortschreiten des Tumors.

Diese Ergebnisse können natürlich die Intention der lokalen Therapien in Frage stellen, die ja auf einen verzögerten Beginn der Hormontherapie ausgerichtet sind und damit eine Verlängerung der Überlebenszeit erwarten. Vor allem die unten dargestellte wiederholte Therapie der bildgebend erkennbaren Metastasen (z. T. Knochenmetastasen) konnte aber zu einer längeren Progressionsfreiheit ohne Hormontherapie führen. Da die Prostata bereits therapiert war, gingen von dieser keine neuen Metastasen aus. Die Metastasen selbst führen in geringerem Umfang zu neuen Metastasen, so dass mit der Bestrahlung der sichtbaren Metastasen in der Hälfte der Fälle eine dauerhafte Besserung, d. h. kein erneuter Anstieg des PSA-Wertes, erreicht werden konnte.

Die genannten Studien von Isbarn und Boorjian können zwar zeigen, dass ein Patient nach einer Prostataoperation trotz Lymphknotenmetastasen eine vergleichsweise gute Prognose besitzt. Damit wird aber nicht bewiesen, dass die Entfernung von Metastasen keine positive Wirkung besitzt. Wenn dies nicht allgemein angenommen würde, so wären die vielfach im Rahmen einer Operation gemachten Lymphadenektomien sinnlos.

Die oben als Argument gegen eine metastasengerichtete Therapie genannten Studien beziehen sich nur auf Lymphknotenmetastasen. Patienten mit Knochenmetastasen haben leider allgemein eine schlechtere Prognose als Patienten, die nur Lymphknotenmetastasen haben. Mit einer Bestrahlung können aber auch Knochenmetastasen und andere Metastasen behandelt werden. Sofern die Behandlung selbst nur geringe Nebenwirkungen hat, wie z. B. eine SBRT-Bestrahlung, kann man versuchen, die Knochenmetastasen abzutöten in der Erwartung, die Prognose zu verbessern und gleichzeitig Knochenschmerzen vorzubeugen.

Teilweise wird auch in Frage gestellt, ob Metastasen überhaupt metastasieren. Wenn dies nicht der Fall wäre, so wäre eine metastasengerichtete Therapie ohne große Wirkung.

Prof. Hölzel vom Krebsregister München hat auf Grund seiner Statistiken erklärt: „Metastasen metastasieren nicht“ [22]. Dies betont auch Prof. Stief [23]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Haffner et al. [24] die zeigten, dass die kastrationsresistenten Fernmeta-

stasen von einem kleinen Tumorherd innerhalb der Prostata ausgegangen waren. Wenn von Lymphknotenmetastasen keine weitere Metastasierung ausgehen würde, so könnte man auf die Behandlung dieser in der Regel asymptomatischen Metastasen verzichten.

Es wird teilweise auch davon ausgegangen, dass Knochenmetastasen keine weiteren Metastasen verursachen [8].

Zu anderen Ergebnissen kommt die neuere Studie von Gundem [25], in der dargestellt wird, auf welchen Wegen sich Metastasen bilden. Danach können auch Metastasen streuen und neue Metastasen bilden.

7 Die Feststellung von Oligometastasen durch bildgebende Verfahren

Heute wird eine oligometastatische Situation meist mit einem bildgebenden Verfahren, z. B. durch eine PSMA-PET/CT, festgestellt. Neben einer PSMA-PET/CT könnte auch eine 11C-Cholin-PET/CT, eine mpMRT, teilweise mit Endorektalspule, eine MRT des Beckens oder ein TRUS (transrektaler Ultraschall) eingesetzt werden. Derzeit liefert eine Ganzkörper-PSMA-PET/CT in der Regel die besten Ergebnisse, um Metastasen zu erkennen [26].

Nur mit diesen bildgebenden Verfahren kann man die Zahl und die Lage der Metastasen ohne Operation ermitteln. Meistens werden sie heute eingesetzt, wenn der PSA-Wert nach einer Operation oder Bestrahlung wieder steigt, also in einer Rezidivsituation. Daher ist dies die häufigere Situation, mit der Ärzte konfrontiert werden (recurrent oligometastatic oder metachronous). Es wird aber auch zunehmend bei höheren PSA-Werten sofort nach der Biopsie statt eines Knochenszintigrams eine PSMA-PET/CT gemacht und eine oligometastatische Situation festgestellt (primary oligometastatic oder synchronous). Bei höheren PSA-Werten wollen viele Patienten wissen, wie weit der Tumor bereits gestreut hat und lassen eine PSMA-PET/CT machen, um auf dieser Grundlage über die weitere Therapie zu entscheiden.

Das früher häufig eingesetzte Knochenszintigramm hinkt diesen Befunden teilweise 9-12 Monate hinterher [19].

Aber auch eine PSMA-PET/CT liefert keine hundertprozentigen Ergebnisse. Teilweise werden Metastasen angezeigt, wo keine sind (falsch positiv), und manche Metastasen werden nicht angezeigt (falsch negativ). So berichtete Prof. Heidenreich von einem Fall, bei dem sich nur eine Metastase in der PSMA-PET/CT zeigte, bei der folgenden Lymphadenektomie aber vier befallene Lymphknoten festgestellt wurden [28].

Bei niedrigen PSA-Werten ist die Genauigkeit einer PSMA-PET/CT nicht so gut wie bei höheren Werten. Prof. Amthauer gab dazu folgende Übersicht, in der zum Vergleich auch die Werte für eine Cholin-PET-CT angegeben sind [29]:

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 %

In einer Rezidivsituation wird daher in der Regel ab einem PSA-Wert von >1 ng/ml ein bildgebendes Verfahren eingesetzt.

Ist der Patient allerdings PSMA-negativ, dies sind ca. fünf bis sieben Prozent der Patienten, so kommt eine PSMA-PET/CT zu keinen Ergebnissen. In diesem Fall ist immer noch eine Cholin-PET/CT oder eine FDG-PET/CT möglich.

Das Sloan Kettering Cancer Center bietet im Internet **Nomogramme** an, mit denen u. a. die Wahrscheinlichkeit von Metastasen errechnet werden kann, wenn noch kein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden konnte.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass in Zukunft Oligometastasen auch durch ein unterschiedliches mikroRNA-Muster von Polimetastasen/systemischen Metastasen abgegrenzt werden können.[30][31]

8 Mikrometastasen

Die Genauigkeit einer PSMA-PET/CT ist begrenzt. Man kann derzeit Metastasen ab einer Größe von 1 mm erkennen. In einer metastasierten Situation ist aber damit zu rechnen, dass es noch kleinere Metastasen gibt, die in der PSMA-PET/CT nicht sichtbar sind. Alle Metastasen, die nicht sichtbar sind, werden als Mikrometastasen bezeichnet. Wenn mit einer PSMA-PET/CT befallene Lymphknoten sichtbar werden, so ist davon auszugehen, dass noch weitere, mit den bildgebenden Verfahren als nicht befallen erkennbare, Lymphknoten betroffen sind.

Der Begriff Mikrometastasen wird nicht einheitlich verwendet. Teilweise sind damit Metastasen gemeint, die z. B. mit einer PSMA-PET/CT nicht mehr erkennbar sind. Andererseits spricht man auch von Mikrometastasen, wenn durch eine histologische Untersuchung Lymphknoten während oder nach der Operation als befallen erkannt werden, diese aber noch nicht vergrößert sind, oder vor der Operation mit einer MRT-Untersuchung erkennbar waren.

Steigt der PSA-Wert nach einer Operation wieder an, ohne dass Metastasen mit bildgebenden Verfahren zu erkennen sind, so kann man versuchen, diese Mikrometastasen zu behandeln.

Eine Therapie dieser Mikrometastasen ist vor allem systemisch, z. B. mit Hormontherapie, möglich oder durch eine Bestrahlung des Bereichs, in dem man diese Mikrometastasen vermutet. So wird oft eine Bestrahlung des Beckens gemacht, wenn nach einer Prostataoperation der PSA-Wert wieder ansteigt. Auch eine PSMA-Radioligandentherapie mit z. B. Lu177 kann Mikrometastasen bekämpfen.

Außerdem können mit einer Lymphadenektomie Mikrometastasen entfernt werden, da dabei nicht nur die zuvor erkennbar befallenen, sondern auch weitere Lymphknoten entfernt werden. Bei einer histologischen Untersuchung der entnommenen Lymphknoten stellt man dann fest, dass bisher unauffällige Lymphknoten doch bereits befallen waren [28].

Um zirkulierende Tumorzellen im Körper festzustellen, ist jetzt das CPC-Verfahren zugelassen worden [29]. Damit kann die Anzahl von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) im Blut nachgewiesen werden. Dabei wurde jetzt festgestellt, dass bei zwei Dritteln der Männer, bei denen ein lokal begrenzter Tumor diagnostiziert worden war, bereits Prostatakrebszellen im Blut gefunden wurden. Man vermutet daher, dass entweder schon bald nach Entstehung eines Tumors solche Zellen im Körper kursieren, oder aber dass viele bösartige Geschwulste sich schon ausbreiten, lange bevor dies von Ärzten bemerkt wird [32][33].

Bei einigen Patienten bilden sich trotz zirkulierender Krebszellen keine klinischen Metastasen [8]. Grundsätzlich befinden sich allerdings auch bei gesunden Menschen immer Krebszellen im Körper.

9 Die Diagnose von Oligometastasen vor einer Operation oder Bestrahlung der Prostata

Wird vor der Therapie des Primärtumors, also bereits bei der ersten Diagnose, eine metastasierte Situation festgestellt, so beginnt man in aller Regel mit einer Hormontherapie. Diese behandelt die Symptome sehr gut und senkt den PSA-Wert deutlich. Es besteht allerdings neben einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen die Gefahr von Gefäßkrankheiten wie Herzinfarkt. Darüber hinaus wird der Tumor vielfach nach zwei bis drei Jahren gegen die Behandlung resistent. Viele Patienten berichten dagegen von weitaus längeren Zeiträumen, bis diese Resistenz auftritt.

Die Hormontherapie allein kann die Tumoraktivität stoppen, aber den Tumor nicht beseitigen. So stellt Heidenreich [34] nach der Untersuchung von im Rahmen einer Operation entnommenem Prostata-Gewebe fest: „Unsere Ergebnisse zeigten, dass bei allen RPE-Patienten vitale und metastasierungsfähige Tumorzellklone intraprostatisch (= innerhalb der Prostata) vorhanden waren und die alleinige ADT(= Hormontherapie) trotz sehr gutem biochemischem Ansprechen (= Rückgang des PSA-Wertes) nicht zu einer Elimination der biologisch aktiven Tumorzellklone geführt hat.“

Mit anderen Worten, diese Patienten hatten vor der Prostataoperation eine Hormontherapie gemacht, die zu einem deutlichen Rückgang des PSA-Wertes führte. Trotzdem waren in der durch die anschließende Operation entnommenen Prostata noch aktive und metastasierungsfähige Tumorzellen vorhanden. Diese hatte die zuvor durchgeführte Hormontherapie nicht beseitigen können. Die Gefahr von neuen Metastasen war also weiter gegeben.

Es wird daher heute in der Regel auch in einer metastasierten Situation die Prostata operativ oder mit Bestrahlung therapiert. Dies ist nur indirekt eine metastasengerichtete Therapie. Der Primärtumor streut und es bilden sich in dieser Weise Metastasen. Eine Entfernung des Primärtumors ist daher eine sehr wirksame Maßnahme, wie auch die im folgenden vorgestellten Studien zeigen.

10 Die Wirksamkeit einer Prostataoperation bei einem metastasierten Prostatakrebs

Es gibt eine Studie von Culp [35] basierend auf der SEER Datenbank [107], die zeigt, dass eine Verlängerung der Lebenszeit zu verzeichnen ist, wenn der Primärtumor, also die Prostata, vor Beginn oder während der Hormontherapie behandelt wird. So lebten 60 % der behandelten Patienten trotz M1-Metastasen nach fünf Jahren, während nur 22 % der unbehandelten Patienten nach fünf Jahren noch lebten. Dies ist eine größere Verlängerung der Lebenszeit als derzeit mit einer systemischen Therapie erreicht werden kann.

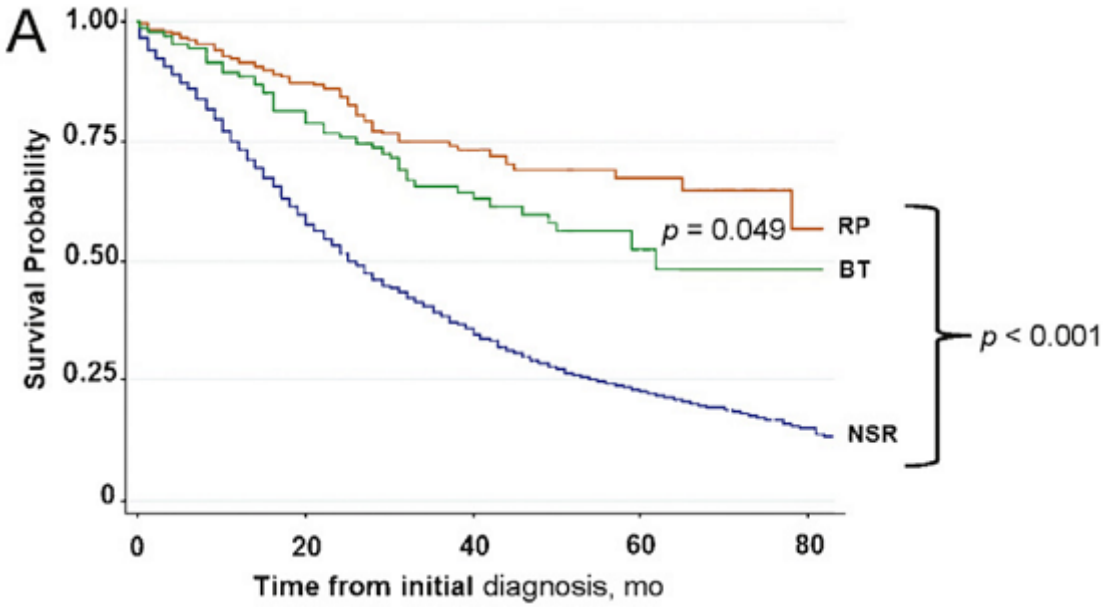


Bild zitiert aus Culp [35] – RP = Prostataoperation, BT = Bestrahlung, NSR = keine Therapie, mo = Monate

Eine Studie von Fossati et al. [37] gruppierte die untersuchten Patienten mit M1-Metastasen danach, wie hoch ihre Wahrscheinlichkeit war, eine Überlebenszeit von drei Jahren zu erreichen. Damit wurden die Patienten entsprechend dem Ausmaß der Erkrankung gegliedert. Dann wurde geprüft, wann die Patienten mit und die ohne Prostataentfernung gestorben waren. Es zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach drei Jahren den Krebs zu überleben, wenn der Primärtumor therapiert wurde. Insbesondere bei Patienten, die bereits vor der Prostatabehandlung eine hohe Wahrscheinlichkeit hatten, eine Überlebenszeit von drei Jahren zu erreichen, wurde eine Verbesserung von bis zu 30 % erreicht. Bei Patienten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit nahm die Wirksamkeit der Prostatektomie stark ab.

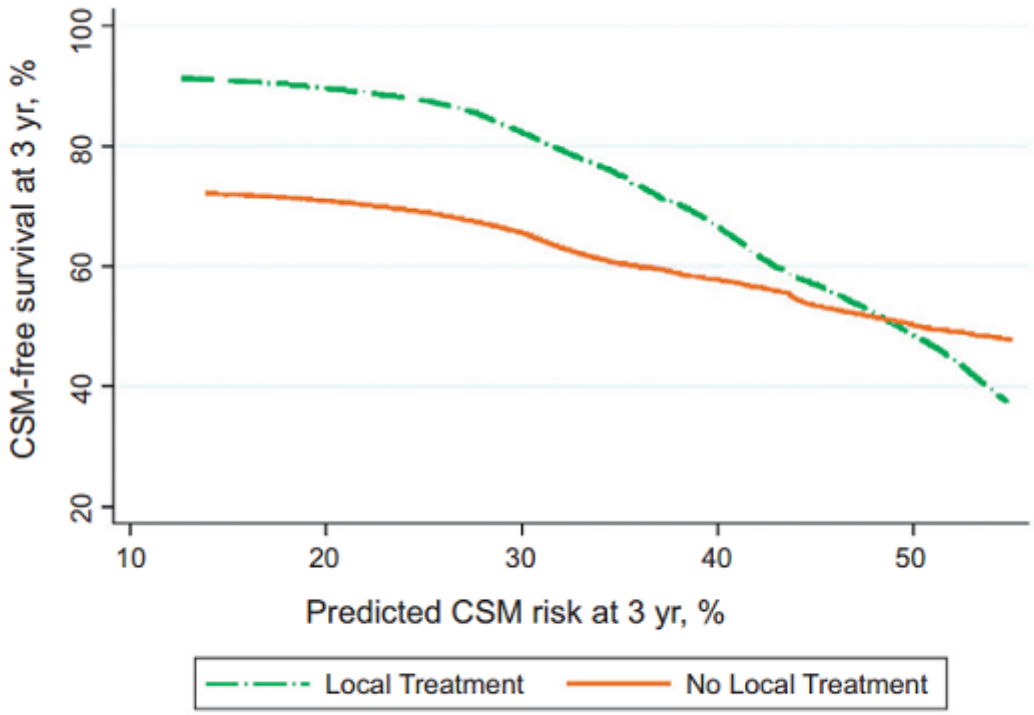


Fig. 1 – Cancer-specific mortality (CSM)–free survival rate plotted against predicted probability of CSM at 3 yr after diagnosis. Dashed green line

Bild zitiert aus Fossati [37], CSM = krebsspezifische Überlebenszeit, CSM risk = statistische Wahrscheinlichkeit, an Prostatakrebs zu sterben.

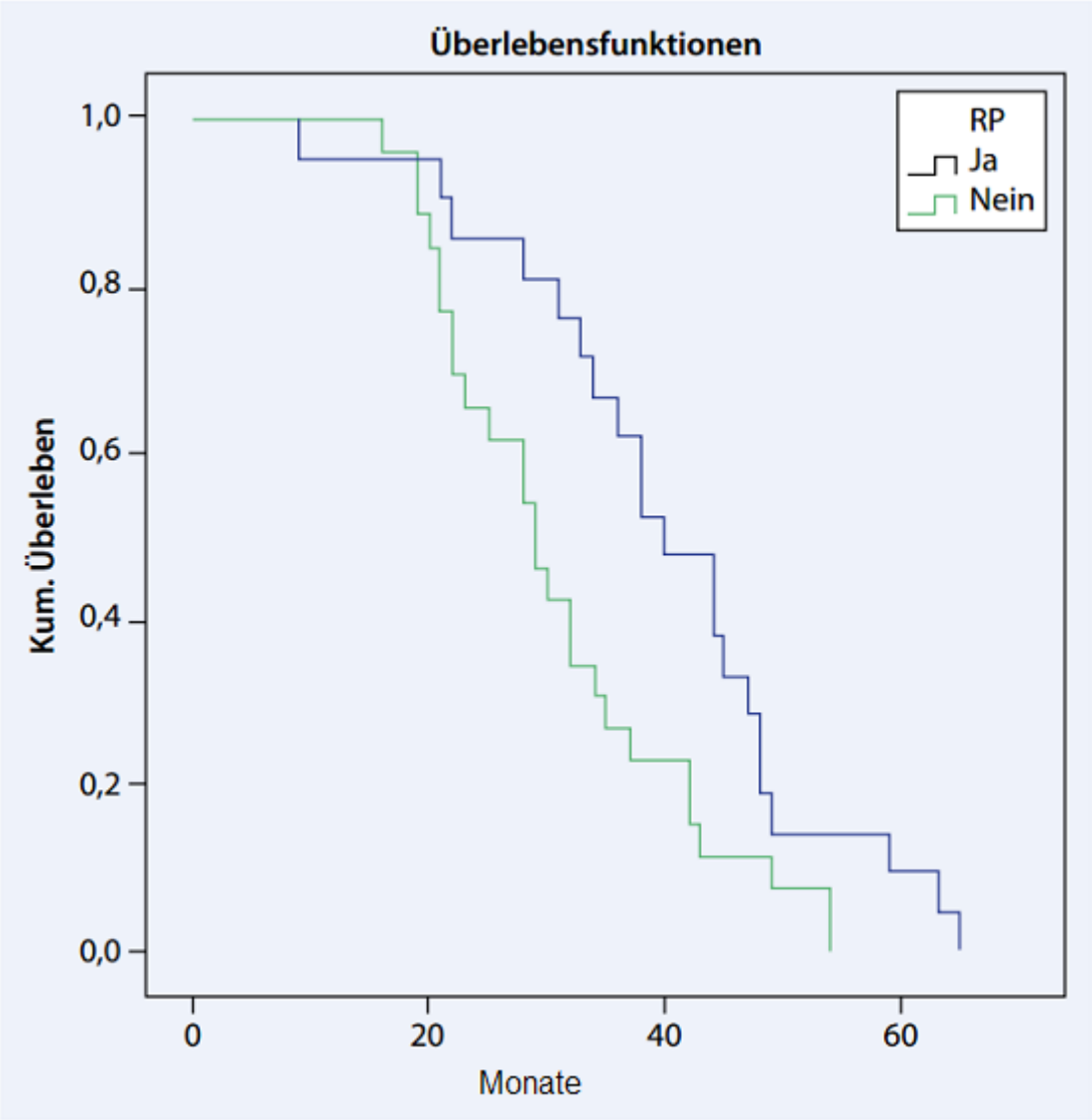
In einer Studie von Yossepowitch [11] stellte man bei Patienten, die eine Prostatektomie erhalten hatten, eine Überlebenszeit von durchschnittlich 6,6 Jahren nach dem Auftreten von Metastasen fest gegenüber zwei bis drei Jahren ohne Therapie. Bei 63 % der Patienten waren Knochenmetastasen festgestellt worden.

Engel [38] wertete die Daten des Münchner Krebsregisters aus. Sie verglich die Daten von Patienten, bei denen wie früher üblich die Operation nach der Feststellung von Metastasen abgebrochen worden war, mit denen von Patienten, bei denen die Prostata trotzdem entnommen worden und zusätzlich eine Lymphadenektomie durchgeführt worden war. Das tumorspezifische Überleben nach zehn Jahren der Patienten, bei denen die Operation abgebrochen worden war, betrug 40 % und das der anderen 85 %.

Zu entsprechenden Ergebnissen kommt auch Heidenreich [39] [40]. Er untersuchte 61 Patienten mit wenigen Knochenmetastasen. Eine Gruppe erhielt nur eine Hormontherapie, während bei der anderen Gruppe zusätzlich eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Die durchschnittliche Zeit bis zum Wiederanstieg des PSA-Wertes war 38,6 % mit Operation gegenüber 26,5 Monate in der anderen Gruppe. Das tumorspezifische Überleben nach ca. 36 Monaten war 95,6 % gegenüber 84,2 %. Also hatte die Operation signifikant bessere Ergebnisse.

Heidenreich konnte auch zeigen, dass der Zeitraum bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz, also einem Anstieg des PSA-Wertes trotz Hormontherapie, erheblich länger wurde, nachdem eine Prostataoperation durchgeführt worden war [39].

Außerdem stellte er fest, dass nach einer Prostataoperation die Patienten besser auf eine systemische Therapie ansprachen als vorher [34]. Dies wurde bereits bei anderen Tumorarten beobachtet, nachdem der Primärtumor beseitigt worden war. Auch Faiena berichtet von diesem verbesserten Ansprechen unter Bezug auf weitere Studien und ergänzt, dass auch ein verbessertes Ansprechen auf Sipuleucel-T beobachtet wurde [17]. Wie unten erwähnt, hat Jünemann diesen Effekt auch nach einer Lymphadenektomie beobachtet [41] [42]. Diese Lymphadenektomie wurde bei einem Rezidiv nach Prostataoperation oder Bestrahlung durchgeführt.



Zeit bis zur Kastrationsresistenz (*RP* radikale Prostatektomie)

Bild zitiert aus Heidenreich [39] – im Durchschnitt (0,5) sind es 40 Monate bis zur Kastrationsresistenz mit Operation und 29 Monate ohne Operation.

Um die Wirkung einer Prostataoperation bei wenigen vorhandenen Knochenmetastasen zu ermitteln, wurde in Deutschland die G-RAMPP Studie aufgelegt [43].

Eine Prostata enthält meist mehrere genetisch unterschiedliche Tumorherde. Die bereits erwähnte Studie von Haffner et al. [24] kam auf Grund genetischer Untersuchungen zu

dem Ergebnis, dass Fernmetastasen von einem kleinen Tumorherd innerhalb der Prostata ausgegangen waren. Daher wurde eine Entfernung der Prostata als Primärtumor für sinnvoll erachtet.

Won stellte in seiner Studie fest, dass nach einer Prostataoperation die Zeit bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz acht Jahre betrug, während dies ohne Operation nur vier Jahre waren [44] (S. E252). Die hier genannten Studien kommen auf Grund ihrer unterschiedlichen Konzeption zu abweichenden Ergebnissen, zeigen aber beide eine deutliche Verlängerung bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz.

Auch scheinen sich nach einer Prostataoperation weniger Knochenmetastasen zu bilden, wie von Wirth in der ZEUS-Studie festgestellt wurde. Nach der Operation bildeten sich nur bei 10,5 % der Patienten Knochenmetastasen, während dies bei nicht operierten Patienten 16,9 % waren [45] (Table 5).

Ähnliche Ergebnisse können auch mit einer Bestrahlung der Prostata erreicht werden. In einer Studie von Rusthoven [108] wurde festgestellt, dass ein längeres Überleben erreicht werden konnte, wenn in einer metastasierten Situation die tumorbefallene Prostata bestrahlt wurde. Nach drei Jahren lebten noch 69 % der bestrahlten Patienten gegenüber 43 % der nicht behandelten Patienten.

Im späteren Verlauf der Erkrankung, in einer rein pallativen Situation, führt das Tumorwachstum oft zu einem Harnverhalt oder Problemen mit der Blase [46][47]. Dies kann nach einer erfolgreichen Behandlung der Prostata in der metastasierten Situation nicht auftreten.

11 Die Lage der Oligometastasen nach einer Operation oder Bestrahlung der Prostata – die Rezidivsituation

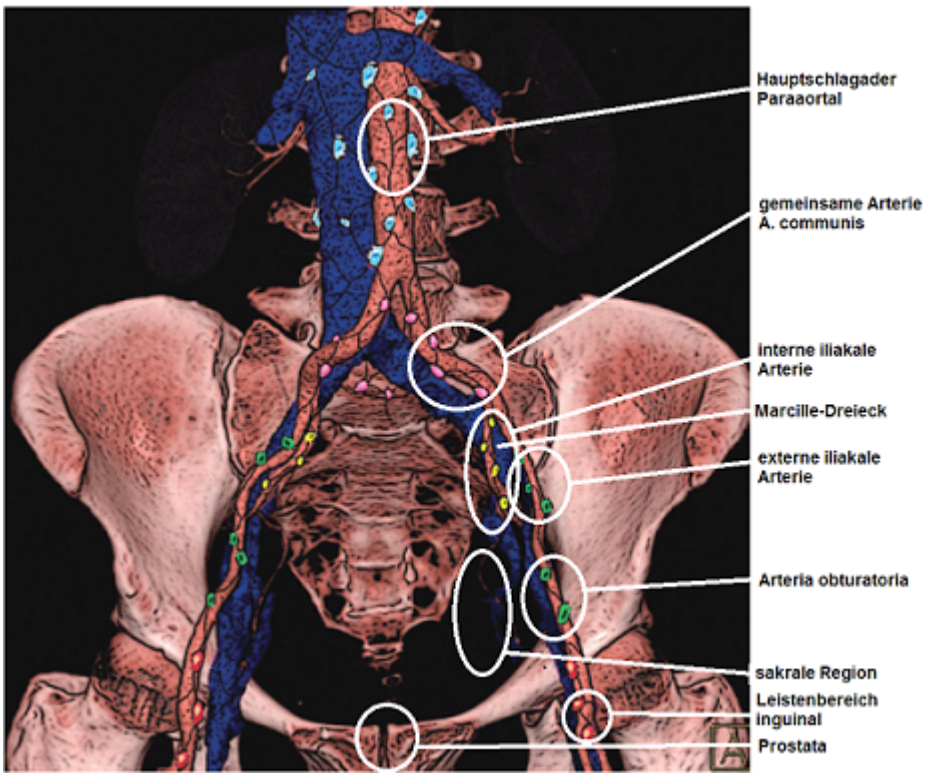
Auch nach einer Operation oder Bestrahlung können Oligometastasen auftreten. Dies ist ein Rezidiv.

In Studien von Yossepowitch [11], Nini et al. [48] und Moschini et al. [49] wurde untersucht, wo nach einer Operation in der Regel Metastasen bzw. Rezidive auftreten. Yossepowitch berichtet, dass 63 % Knochenmetastasen, 36 % Lymphknotenmetastasen und 6 % organbefallende Metastasen waren. Nini stellte fest, dass 30,5 % lokale oder Lymphknoten-Rezidive waren, 42,1 % Knochenmetastasen, 13,7 % im Bauchraum und ebenfalls 13,7 % organbefallend. Auch bei Moschini waren der größte Anteil Knochenmetastasen, gefolgt von Lymphknotenmetastasen. Die häufig angewandte, frühe Bestrahlung des Beckens in einer Rezidivsituation hat daher insoweit nur eine begrenzte Wirksamkeit da sie die Knochenmetastasen außerhalb des Beckenbereichs nicht erfasst.

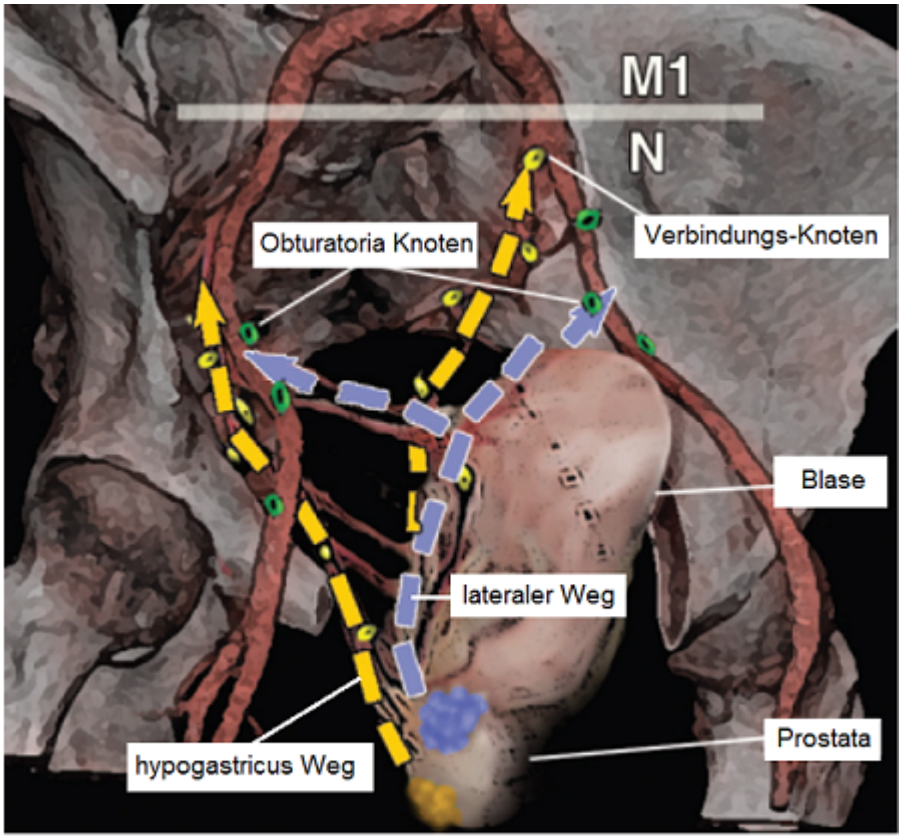
Der Prostatakrebs kann von der Prostata aus auf zwei Wegen streuen, entlang der Lymphbahnen sowie über das Blut. Wenn er entlang der Lymphbahnen streut, so bilden sich Lymphknotenmetastasen. Neue Lymphknotenmetastasen treten daher überwiegend in der Nähe der bereits vorhandenen Metastasen auf. Bei einer Streuung über das Blut entstehen meist Knochenmetastasen.

Nini und Moschini untersuchten auch, ob die Lage der Metastasen einen Einfluss auf die Prognose des Patienten hatte. Es zeigte sich, dass die beste Prognose bei lokalen Lymphknotenmetastasen gegeben war, gefolgt von Knochenmetastasen und dann organbefallen-

den Metastasen [48][49].



Bilder aus Pano [50]



Ausbreitung des Tumors über die Lymphbahnen

Grenze zwischen M1 und N1 Metastasen

Wo liegen die Lymphknotenmetastasen, die z. B. im Befundbericht über eine PSMA-PET/CT beschrieben werden? Eine Übersicht über die Lymphknotengruppen gibt die erste Abbildung auf dieser Seite. Die Lymphknoten liegen jeweils in der Nähe der Blutgefäße.

Das zweite Bild zeigt, auf welchen Lymphbahnen sich die Tumorzellen fortbewegen und Metastasen bilden können. Außerdem ist die Grenze angeben zwischen dem Bereich der N1-Metastasen, also der regionären oder nodalen Metastasen, und den M1-Metastasen.

Bei einer begrenzten Lymphadenektomie werden in der Regel keine Lymphknoten aus dem sakralen Bereich, an der gemeinsamen Arterie (A. Iliaca communis) und dem Marcille-Dreieck entnommen. In diesen Bereichen sind jedoch vor allem bei Patienten mit hohem Risiko sehr oft befallene Lymphknoten zu finden. Diese Lymphknoten werden nur bei einer erweiterten Lymphadenektomie (Entfernung von ca. 20-40 Lymphknoten) entnommen. Diese erweiterte Lymphadenektomie ist technisch anspruchsvoller und bedarf zusätzlicher Mittel, über die nicht alle Kliniken standardmäßig verfügen [51].

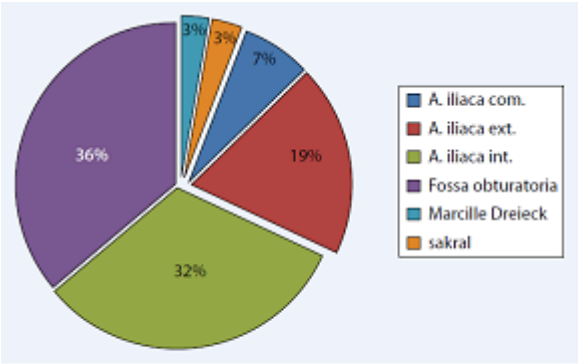


Abb. 3 ▲ Verteilung der LK-Metastasen in der „Intermediate-risk-Gruppe" von 2004–2009

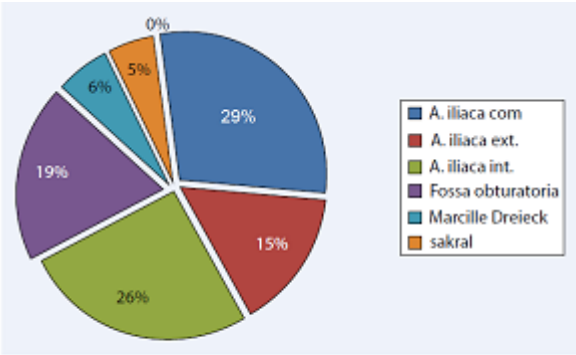


Abb. 4 ▲ Verteilung der LK-Metastasen in der „High-risk-Gruppe", 2004–2009

Bild aus Osmonov [51] Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen in den Lymphknotengruppen.

12 Die Entfernung der Lymphknotenmetastasen mit einer Lymphadenektomie

Werden bei einer Prostatektomie befallene Lymphknoten festgestellt, so wird in der Regel eine Lymphadenektomie durchgeführt. Eine Wirksamkeit dieser begrenzten Lymphadenektomie konnte jedoch statistisch nicht festgestellt werden. So die CAPSURE Studie in den USA [52] oder das Ergebnis des Münchner Krebsregisters [22][53].

Entsprechend ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach einer Prostatektomie sehr hoch, wenn bei der Operation Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden [54][55]. Jae Young Joung [56] führte eine Literaturstudie durch und berichtet darin von einer Studie, in der festgestellt wurde, dass bei einer solchen begrenzten Lymphadenektomie im Rahmen einer Prostatektomie etwa 42 % der befallenen Lymphknoten nicht entfernt werden. Auch Weckermann berichtet, dass mehr als 50 % der Patienten befallene Lymphknoten außerhalb des Bereiches haben, der bei einer begrenzten Lymphadenektomie erfasst wird [57]. Entsprechend Heidenreich [58].

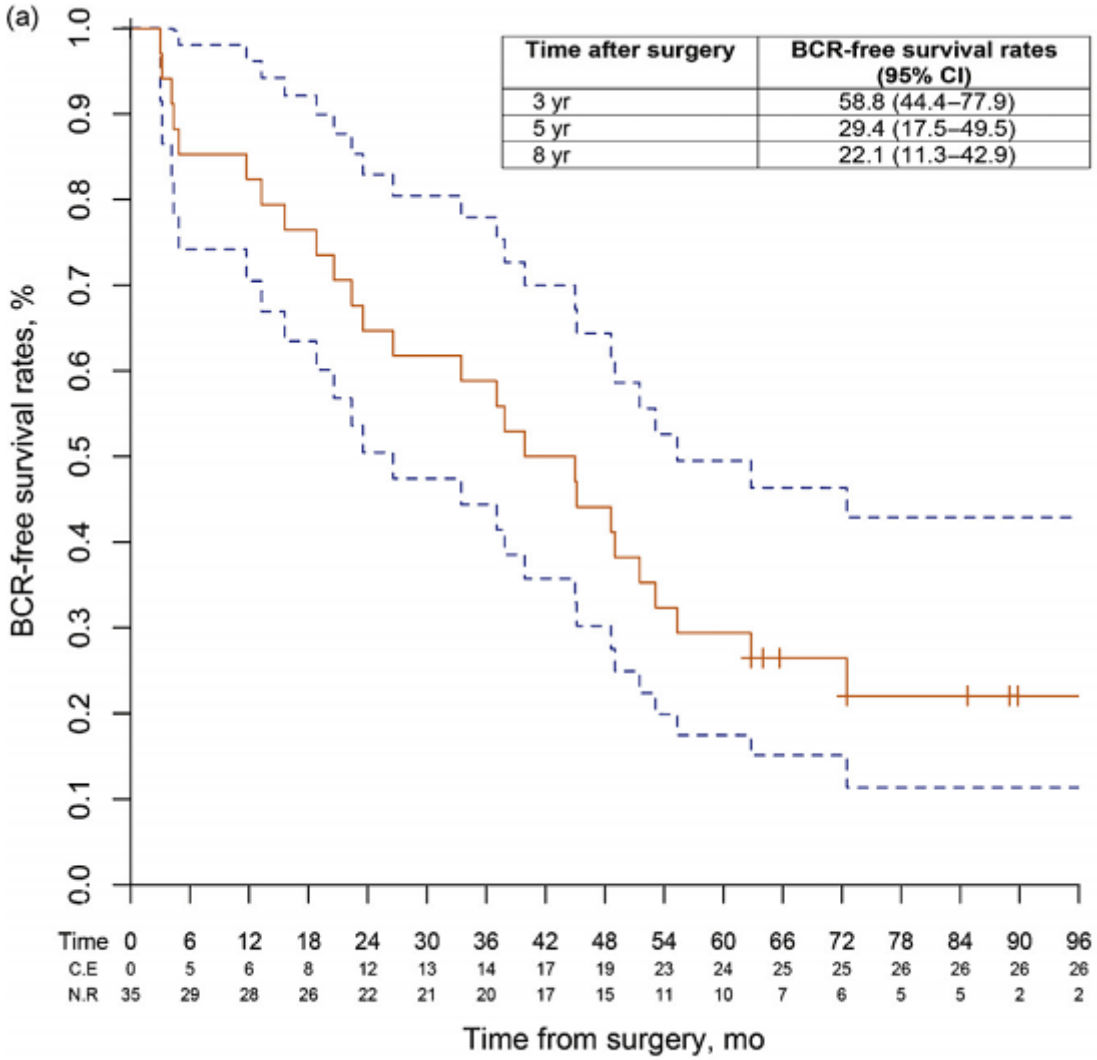
Wenn daher heute bei einer Prostataoperation ein Befall der Lymphknoten festgestellt wird, so sollte eine erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt werden, um die Prognose zu verbessern [28] [41] Min.10:46. Darüber hinaus kann dann noch eine IMRT-Bestrahlung

des befallenen Gebiets durchgeführt werden [59] [60]. Darüber besteht allerdings kein Konsens [16].

Treten nach einer Operation im Rahmen eines Rezidivs Lymphknotenmetastasen auf, so gibt es die chirurgische Option der Salvage Lymphadenektomie (SLND). Damit soll die weitere Ausbreitung des Tumors verzögert werden. Meist wird diese Lymphadenektomie vor Beginn einer Hormontherapie durchgeführt und soll dem Patienten einen Zeitraum ohne Hormontherapie ermöglichen [28].

Die Ergebnisse einer solchen Lymphadenektomie nach Rezidiv wurden in mehreren Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie liegt allerdings noch nicht vor.

Nach einer Studie von Suardi [61] waren nach fünf Jahren 29,4 % und nach acht Jahren noch 22 % der Patienten ohne ansteigenden PSA-Wert. In einer Studie von Aoun [62] wurden verschiedene Studien ausgewertet. Im Zeitraum von fünf Jahren blieben im Durchschnitt der Studien nur 25 % der Patienten ohne erneutes Ansteigen des PSA-Wertes. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Rigatti in seiner viel zitierten Studie [63].



time to biochemical recurrence in patients who experienced biochemical response (n = 35) after salvage lymph node dissection (LND)

Bild zitiert aus Suardi [61] – Zeit in Monaten bis zum Ansteigen des PSA-Wertes nach Lymphadenektomie. Die braune Linie zeigt den Durchschnitt, die blauen Linien zeigen die

jeweilige Bandbreite.

Vergleichbare Ergebnisse stellten Prof. Heidenreich und Dr. Wawroscheck auch auf einem Kongress in Magdeburg vor [26].

Die Lymphadenektomie ist daher nur bei etwa einem Viertel der behandelten Patienten langfristig wirksam. Man sollte daher bei einer Entscheidung die zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigen. Diese werden am Ende dieses Kapitels genannt.

Es gibt neuerdings auch die PSMA-radioguided surgery [64]. Dabei werden Lymphknotenmetastasen mit PSMA-Liganden markiert und können während der Operation dadurch genau lokalisiert werden. Damit soll sichergestellt werden, dass bei einer Lymphadenektomie die in der PSMA-PET/CT als befallen sichtbaren Lymphknoten auch entnommen werden. Es ist aber sinnvoll, auch darüber hinaus Lymphknoten im Rahmen einer erweiterten Lymphadenektomie zu entnehmen, da in der Regel mehr Lymphknoten befallen sind, als in der PSMA-PET/CT sichtbar. Diese Technik wird nicht nur von PD Dr. Maurer in München, sondern auch von Prof. Heidenreich in Köln angewendet [28].

Der Operateur entnimmt bei einer Lymphadenektomie je nach gewähltem Umfang die Lymphknoten in der Erwartung, dass die Befallenen darunter sind. Nur wenige sind so vergrößert, dass er erkennen kann, dass sie befallen sind. Es können aber noch weitere Lymphknoten befallen sein, die nicht entnommen werden. Teilweise sind diese Lymphknoten für den Operateur schwer zugänglich. Der Patient kann daher nicht sicher sein, dass alle befallenen Lymphknoten und Mikrometastasen entfernt werden konnten.

Es kann heute aber vor einer Lymphadenektomie eine PSMA-PET/CT gemacht werden und der Operateur versucht erst, die dabei sichtbar gewordenen, befallenen Lymphknoten zu entfernen, und schließt dann eine erweiterte Lymphadenektomie an. So berichtete Prof. Heidenreich in Magdeburg [28].

Nach einer vorausgegangenen Bestrahlung ist eine Lymphadenektomie erheblich schwieriger, kann aber durchgeführt werden [41].

Eine Lymphadenektomie kann mit Nebenwirkungen verbunden sein. Abdollah et al [65] beschreiben folgende Wahrscheinlichkeiten unter Bezug auf Studien von Rigatti und Jilg: 15,3 % Lymphödem (Lymphstau), zusätzlich 9,6 % Lymphödem mit dem Erfordernis einer Lymphdrainage, 11,2 % Darmverschluss, weitere Risiken unter 5 %.

Wenn Knochenmetastasen vorhanden sind, wird in der Regel keine Lymphadenektomie gemacht, da davon auszugehen ist, dass der PSA-Wert nach dieser Operation nicht dauerhaft gesenkt werden kann [26]. Die S3-Leitlinie sieht in diesem Fall eine Hormontherapie ggf. kombiniert mit einer Bestrahlung vor. Mit einer Bestrahlung kann man sowohl Lymphknoten- als auch Knochenmetastasen behandeln.

13 Die Behandlung von Prostata und Metastasen durch Bestrahlung

Um einen Tumor in der Prostata und Metastasen zu behandeln, kann eine Bestrahlung durchgeführt werden. Es gibt hier neben der meist angewendeten intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) auch die IGRT (image-guided radiotherapy), die bildgeführte Strahlentherapie. Hiermit kann das Zielgebiet genauer bestrahlt werden. Darüber hinaus gibt es auch die sogenannte RapidArc-Bestrahlung, die das Zielgebiet sehr genau und mit hohem

Dosisabfall an den Rändern bestrahlt.

Meist wird direkt nach einer Operation eine sogenannte adjuvante (begleitende) Bestrahlung empfohlen, wenn bei der Prostatektomie positive Schnitträndern oder Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden [66]. Diese Therapie zeigte in Studien gute Ergebnisse, allerdings werden diese teilweise auch kritisch gesehen [67]. Derzeit läuft die ART-2-Studie, die als Phase-III-Studie die Wirksamkeit der adjuvanten Bestrahlung bei positiven Schnitträndern und bis zu zwei Lymphknotenmetastasen klären soll [68]. Diese Bestrahlung sollte erst einige Monate nach einer RPE erfolgen, damit vorher die Harnröhre wieder verheilen kann und die Nerven entlang der Prostata sich etwas regeneriert haben.

Wenn keine adjuvanten Bestrahlung durchgeführt wurde, kann eine Bestrahlung des Beckenbereichs als sogenannte Salvage-Bestrahlung bei einem Rezidiv nach einer Prostatektomie gemacht werden. Nach einer Studie von Stephenson et al. [69] ist eine möglichst frühzeitige Bestrahlung, bei einem PSA-Wert von unter 0,5 ng/ml, angeraten. Heute wird vielfach bereits bei einem Wert von 0,2 ng/ml eine Bestrahlung gemacht, da die Ergebnisse besser sind, je früher man diese Bestrahlung durchführt [70]. In dieser Situation sind mit bildgebenden Verfahren meist noch keine Metastasen nachzuweisen.

Vielfach wird eine intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) dazu eingesetzt, Knochenmetastasen, vor allem im Rückenbereich, zu bestrahlen. Damit sollen meist entsprechende Schmerzen gelindert werden.

Bei einer Bestrahlung können neben der Prostata auch Lymphknoten bestrahlt werden. Die Prostata wird dabei mit höheren Dosen bestrahlt als der Beckenbereich, in dem sich die befallenen Lymphknoten befinden. Auch die in einem MRT sichtbaren Lymphknotenmetastasen kann man mit einer höheren Dosis bestrahlen [71]. Für größere Lymphknotenmetastasen ist die Dosis, die man im Beckenbereich anwenden kann ohne Darm und Blase zu schädigen, oft zu niedrig.

Meist wird mit einer IMRT keine gezielte Bestrahlung einzelner Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich durchgeführt. Dies erfolgt häufiger bei Knochenmetastasen. Im Beckenbereich werden dabei meist die Bereiche zusätzlich bestrahlt, in denen nicht sichtbare Mikrometastasen vermutet werden. Eine Aussage darüber, ob die Bestrahlung dieser Mikrometastasen wirksam ist, ist mit den derzeit gängigen bildgebenden Untersuchungsverfahren allerdings nicht möglich. Es kann dann nur der PSA-Wert kontrolliert werden.

Es gibt nur wenige Studien, die sich speziell mit der Bestrahlung von Metastasen durch externe Bestrahlung (EBRT) oder IMRT befassen. In einer Studie von Schick [71] wurden 50 Patienten mit weniger als fünf Metastasen bestrahlt. Dabei wurde der Beckenbereich mit durchschnittlich 50,4 Gy bestrahlt und die sichtbaren Metastasen mit einer erhöhten Dosis von durchschnittlich 65 Gy. Es wurde eine begleitende Hormontherapie durchgeführt, die noch ca. zwölf Monate nach der Bestrahlung fortgesetzt wurde. Im folgenden Zeitraum von zwei Jahren blieben 54,5 % der Patienten ohne Anstieg des PSA-Wertes.

Eine weitere Studie von Saracino untersuchte eine Gruppe von 26 Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Nach der Bestrahlung blieben davon 61,5 % innerhalb von fünf Jahren ohne PSA-Anstieg [72].

Vereinzelt wird eine Kombination aus IMRT und der nachfolgend beschriebenen SBRT angewandt. Der Bereich des Beckens wird mit IMRT bestrahlt und anschließend die Prostata

oder die sichtbaren Metastasen mit einer höheren Dosis mit der SBRT. Dies ergibt dann einen von der Brachytherapie bekannten „Boost“ [73][74][75].

Teilweise wird auch nach einer Lymphadenektomie eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt [60]. Dabei sollen die größeren Metastasen durch die Lymphadenektomie entfernt und die Mikrometastasen durch die IMRT zerstört werden.

Manchmal werden nach einer Strahlenbehandlung der sogenannte Bystander-Effekt und der Abscopal-Effekt beobachtet. Beide Effekte bedeuten, dass Tumorzellen, die nicht bestrahlt wurden, trotzdem nach der Bestrahlung absterben. Grundsätzlich sind der Bystander- und der Abscopal-Effekt seltene Erscheinungen, auf deren Eintreten man sich nicht verlassen kann. Teilweise wird die Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln, z. B. Capcaicin, durch den Abscopal-Effekt erklärt.

Nebenwirkungen, die bei einer Bestrahlung auftreten können, sind Beschwerden beim Wasserlassen, Entzündungen der Schleimhäute in Blase, Harnröhre und Enddarm sowie Blutungen. Diese können auch Monate nach der Bestrahlung auftreten. In den meisten Fällen sind die Beschwerden vorübergehend. Wenn durch eine zuvor durchgeführte Operation bereits Inkontinenzprobleme bestehen, so werden diese durch eine Bestrahlung verstärkt und können dauerhaft bleiben. Auch Potenzprobleme nach der Operation sollen sich nur schwer wieder erholen.

14 Die Behandlung von Metastasen mit stereotaktischer Bestrahlung (SBRT)

Darüber hinaus ist mit der **stereotaktischen Bestrahlung (**SBRT) (z. B. CyberKnife) eine fokale Bestrahlungstechnik verfügbar die ermöglicht, die Metastasen eng umgrenzt zu bestrahlen. Diese Bestrahlung wird überwiegend bei Metastasen angewendet, erfordert meist nur bis zu fünf Sitzungen und hat sehr geringe Nebenwirkungen. Darüber hinaus kann sie bei einem erneuten Auftreten von Metastasen wiederholt angewendet werden [10] [9]. Dies ist grundsätzlich auch bei einer intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) möglich, allerdings werden damit meist sofort größere Bereiche bestrahlt, so dass dabei meist die maximal zulässige Dosis schon erreicht wird.

SBRT kann auch nach einer IMRT eingesetzt werden, wenn nach dieser Bestrahlung Metastasen sichtbar werden.

In einer Studie von Dr. Ost [76] wird darauf hingewiesen, dass die Metastasen mit 100 Gy (BED) bestrahlt werden sollten, um sie sicher abzutöten.

Die BED oder biologisch effektive Dosis ermöglicht, die unterschiedlich in Fraktionen aufgeteilten Bestrahlungen miteinander zu vergleichen. Auf diese Weise kann man ermitteln, dass eine Bestrahlung in fünf Sitzungen mit 5 Gy die gleiche Dosis hat wie zehn Sitzungen mit 3,35 Gy.

Die BED errechnet man nach dieser Formel [77]:

BED = Gesamtdosis * (1+(Dosis pro Fraktion / (alpha/beta-Faktor)))

Der alpha/beta-Faktor wird bei Prostatakrebs in der Regel mit 1,5 angesetzt [78]. Manchmal wird aber auch bei Metastasen von einem Wert von 2 oder 3 ausgegangen.

Ein Bestrahlung in fünf Sitzungen mit jeweils 4 Gy würde folgende BED ergeben:

20 * (1+(4/1,5))) = 73,33 Gy BED.

Während die konventionelle Bestrahlung die DNA der Zellen schädigt um diese zu zerstören, können bei einer SBRT höhere Dosen angewendet werden. Ab 8 Gy pro Fraktion werden zusätzlich die Endothelzellen geschädigt. Diese setzen daraufhin Ceramide frei, die zusätzlich das Stroma bzw. den Zellzwischenraum einer Tumorzelle schädigen [79][80].

An der Universitätsklinik Gent, Department of Radiation oncology and experimental cancer research, wird derzeit intensiv über die lokale Therapie von Oligometastasen geforscht.

Dort hat Piet Ost [81] eine Literaturstudie über die lokale Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs erstellt. Darüber berichtete auch Allen Edel [82]. Bei den in dieser Studie betrachteten Fällen wurden die Metastasen in 66 % der Fälle mit Bestrahlung und nur in 33 % der Fälle mit einer Lymphadenektomie behandelt. In 78 % der Fälle handelte es sich um Lymphknotenmetastasen, in 21 % um Knochenmetastasen und in 1 % um viszerale Metastasen (Organe befallend).

Im Ergebnis wurde die SBRT von Metastasen als sicher beurteilt. Dadurch konnte ein erneuter Anstieg des PSA-Wertes verzögert werden. Dies ermöglichte bei 50 % der Patienten einen Zeitraum von etwa zwei Jahren ohne Hormontherapie.

Bild: CyberKnife-Roboter von Accuray

Generell werden mit SBRT praktisch nur die sichtbaren Metastasen bestrahlt, während man mit einer IMRT auch den angrenzenden Bereich bestrahlt, in dem sich möglicherweise nicht sichtbare Metastasen befinden. Die Meinungen sind geteilt, ob man nur die sichtbaren Metastasen behandeln sollte oder auf Verdacht ein größeres Gebiet bestrahlt, in dem Mikrometastasen zu erwarten sind. Dies allerdings mit höheren Nebenwirkungen und deutlich mehr Bestrahlungssitzungen für den Patienten. In dem bestrahlten Gebiet befin-

den sich u. U. keine Metastasen, da man sie nicht nachweisen kann. Wenn man in dieser Weise den Beckenbereich bestrahlt, so kann sich später herausstellen, dass bisher unerkannte Knochenmetastasen den Anstieg des PSA-Wertes verursachten.

Die häufigste Nebenwirkungen bei einer SBRT sind vorübergehende Müdigkeit und Durchfall [10]. Seltener kann sich auch eine bestehende Inkontinenz verstärken [83]. Da die in den Studien mit unterschiedlichen Dosen bestrahlt wurden, sind allgemeine Aussagen schwierig.

Eine Alternative ist die im folgenden dargestellte wiederholte SBRT, die allerdings hohe Kosten verursacht.

15 Die wiederholte stereotaktische Bestrahlung (SBRT)

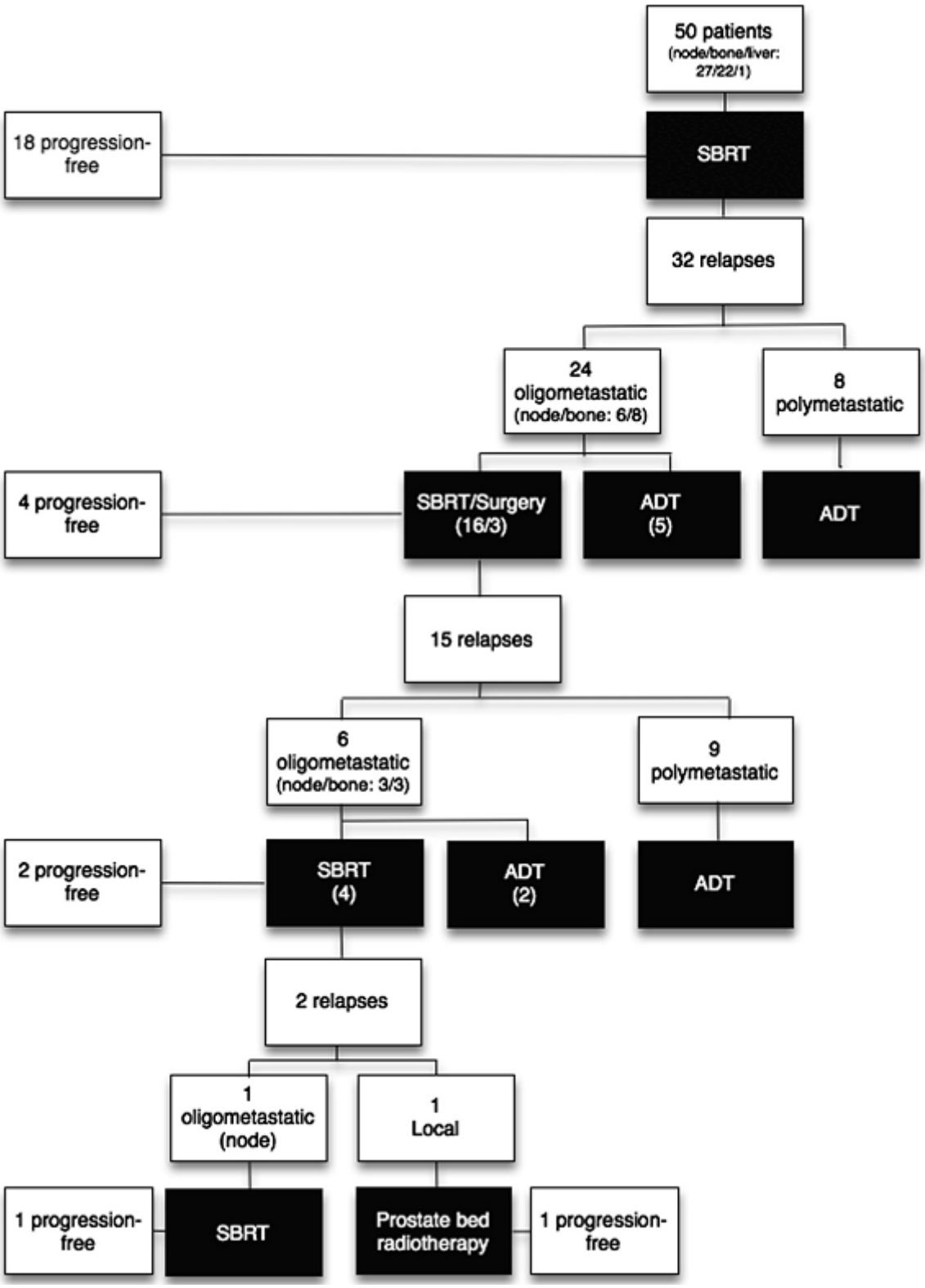
Es gibt zwei Studien, in denen untersucht wird, welche Ergebnisse erreicht werden, wenn man bei erneutem Auftreten von Metastasen (in Lymphknoten oder Knochen) nach einer Operation der Prostata diese mit SBRT bestrahlt. Eine Studie ist von Berkovic [9] und eine von Decaestecker [10]. Ziel war jeweils, die Zeit zwischen der Prostataoperation und dem Beginn der Hormontherapie zu verlängern. Ohne die SBRT wäre nach dem Auftreten von Metastasen sofort mit der Hormontherapie begonnen worden. Die Patienten begannen nach der SBRT erst dann mit einer Hormontherapie, wenn mehr als drei neue Metastasen entdeckt wurden. Die Metastasen wurden jeweils mit einer C11-Cholin-PET/CT diagnostiziert. Eine PSMA-PET/CT war nicht verfügbar und hätte wohl genauere Ergebnisse gebracht.

Diese Therapie hätte auch mit einer IMRT realisiert werden können [72]. Entsprechende Studien liegen dazu bisher nicht vor.

In die Studie von Decaestecker wurden 50 Patienten aufgenommen, die insgesamt 70 Metastasen hatten. Ein Teil dieser Patienten wurde zuerst in zehn Sitzungen mit 5 Gy bestrahlt. Dann wurde für die weiteren Patienten zur Vereinfachung die Zahl der Sitzungen reduziert, und sie wurden in drei Sitzungen mit 30 Gy bestrahlt. Dies ergibt wie in der Studie angegeben eine vergleichbare 2-Gy-Dosis (EQD2) von 87,5 Gy bzw. 90 Gy. Der alpha/beta-Faktor wurde mit 2 angesetzt.

Die Randgröße, mit der gesundes Gewebe um die Metastasen mitbestrahlt wurde, lag bei 3 mm für Lymphknotenmetastasen und 2 mm bei Knochenmetastasen. Bei einer IMRT kann durch sorgfältige Planung eine Randgröße von 4 mm erreicht werden [84].

Eine gute Übersicht über die erzielten Ergebnisse, die im folgenden besprochen werden, gibt die untenstehende Graphik aus der Studie von Decaestecker [10].



Bei den anfänglich 50 Patienten in der Studie blieben 18 Patienten nach der ersten SBRT langfristig ohne Anstieg des PSA-Wertes. Acht Patienten bekamen mehr als drei neue Metastasen und 24 Patienten drei oder weniger Metastasen.

Von diesen 24 Patienten wurden 16 Patienten erneut mit SBRT bestrahlt und drei erhielten eine Lymphadenektomie. Nach diesen beiden Therapien waren vier Patienten dauerhaft

ohne Anstieg des PSA-Wertes.

Von den verbliebenen 15 Patienten entwickelten sechs drei und weniger neue Metastasen und vier davon ließen sich erneut bestrahlen. Zwei Patienten blieben danach langfristig ohne Anstieg des PSA-Wertes.

Von den dann verbliebenen zwei Patienten, die erneut Metastasen bekamen, wurde einer erneut mit SBRT bestrahlt und der andere erhielt eine konventionelle IMRT. Beide blieben danach dauerhaft ohne Anstieg des PSA-Wertes.

Von den anfänglich 50 Patienten blieben damit durch die wiederholten Therapien 26 Patienten, also 52% langfristig ohne Anstieg des PSA-Wertes.

Dieser Wert hätte wohl noch erhöht werden können, wenn fünf statt drei Metastasen als Grenze verwendet worden wären. Außerdem hätten sich mit einem PSMA-PET/CT auch kleinere Metastasen feststellen lassen. Dadurch wäre wahrscheinlich die Zahl der Patienten mit einer für die weitere Behandlung zu großen Zahl an Metastasen geringer gewesen, da die Metastasen früher behandelt worden wären.

Decaestecker erwähnt, dass 47 % der neu auftretenden Metastasen in der Nähe der zuvor bestrahlten Metastasen auftreten [85].

16 Die Kombination von Bestrahlung und Hormontherapie

Bei der IMRT konnten zwei Phase-III-Studien eine signifikante Prognoseverbesserung zeigen, wenn eine IMRT mit einer sechsmonatigen Hormontherapie kombiniert wurde [86] [87]. Dabei wurde etwa vier Monate vor der Bestrahlung mit der Hormontherapie begonnen und diese noch ca. zwei Monate danach fortgesetzt. Bei Patienten mit hohem Risiko wurde dagegen eine zwei- bis dreijährige Hormontherapie gemacht. Dies empfiehlt auch die S3-Leitlinie.

Allerdings weist Smith darauf hin, dass heute mit höheren Dosen bestrahlt wird, und die Frage, ob und wie lange eine Hormonentzugstherapie mit einer Bestrahlung kombiniert werden sollte, daher derzeit nicht eindeutig geklärt sei [88].

Man erwartet, dass sich durch die Hormontherapie vor der Bestrahlung das Tumorvolumen verkleinert [89]. Auch sollen die Prostatakrebszellen durch die Hormontherapie sensitiver auf die Bestrahlung reagieren. Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt, es gibt verschiedene Erklärungen dafür [90][91]. Derzeit ist der Vorteil der begleitenden Hormontherapie nur statistisch nachgewiesen.

Viele Ärzte übertragen diese Erkenntnisse auch auf die SBRT und empfehlen eine begleitenden Hormontherapie. Im Fall der SBRT gibt es dazu allerdings eine größere Studie mit 515 Patienten, die nach einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren keinen Vorteil für eine begleitende Hormontherapie feststellen konnte [92]. Vermutlich ist dies durch die Wirkung der höheren Strahlendosen bei einer SBRT zu erklären.

Ost [81] und Decaestecker [10] verfolgen das Ziel, mit der Bestrahlung der Metastasen den Beginn einer Hormontherapie hinauszuzögern. Trotzdem setzte Decaestecker während der Bestrahlung für vier Wochen Hormontherapie ein, um, wie er schreibt, die Sensitivität der Zellen für die Bestrahlung zu erhöhen. Ebenso wird bei der unten erwähnten

STOMP Studie verfahren [93].

Ponti [94] beschreibt eine kleine Gruppe, deren Lymphknotenmetastasen mit SBRT behandelt wurde. Aus dieser Gruppe machten sechs Patienten keine Hormontherapie. Diese hatten keinen PSA-Anstieg innerhalb von 23,7 Monaten. Dagegen zeigten die Patienten unter Hormontherapie keinen PSA-Anstieg im Beobachtungszeitraum.

Henderson [95] berichtet über 21 Patienten, deren Metastasen mit SBRT behandelt wurden. Der durchschnittliche Zeitraum von dieser Behandlung bis zum Beginn einer Hormontherapie war 28 Monate. Solange konnte das Fortschreiten der Tumorerkrankung ohne Hormontherapie verzögert werden.

In der Studie von Jereczek-Fossa [83] wurden 34 Patienten sowohl mit als auch ohne begleitender Hormontherapie mit SBRT bestrahlt. Bei 14 Patienten kam es zu einem Wiederanstieg des PSA-Wertes. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit und ohne Hormonentzug nach etwa dem gleichen Zeitraum ein Wiederanstieg des PSA-Wertes. (S. 894)

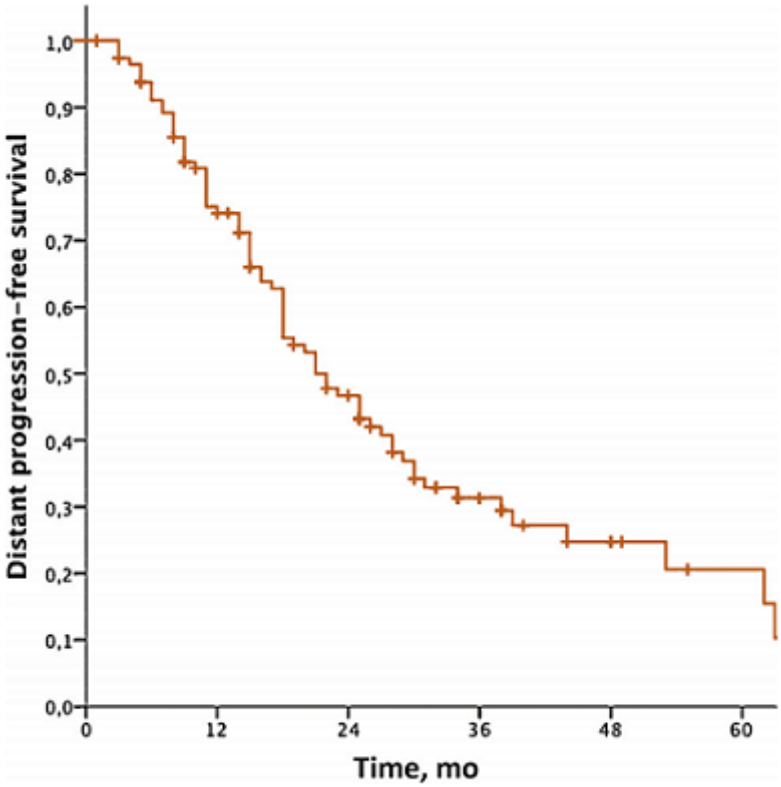


Fig. 1 – Kaplan-Meier analysis depicting time to distant progression.

Bild zitiert aus Ost [76], Zeitraum nach SBRT bis zum Auftreten neuer Metastasen (distant progression)

Ost [76] beobachtete nach der SBRT Bestrahlung ohne Hormontherapie, dass knapp 50 % der Patienten im Zeitraum von zwei Jahren nach dem Abfall auf Grund der Bestrahlung ohne Anstieg des PSA-Wertes blieben.

Ingrosso berichtet von einer Studie mit 47 Patienten [96]. Auch hier wurde ein Zeitraum

von durchschnittlich zwei Jahren bis zum PSA-Anstieg ermittelt. Von den 47 Patienten erhielten 19 eine begleitende Hormontherapie während der Bestrahlung. Dies hatte jedoch offensichtlich keinen Einfluss auf den späteren PSA-Anstieg.

Muldermans [97] aus dem Team von Dr. Kwon hat eine Studie mit überwiegend kastrationsresistenten Patienten durchgeführt, bei denen Knochenmetastasen aufgetreten waren. Diese Patienten hatten also bereits einen Anstieg des PSA-Wertes während der Hormontherapie. Im Durchschnitt trat nach der Bestrahlung im Zeitraum von zwei Jahren bei 54 % der Patienten kein Anstieg des PSA-Wertes auf, das allgemeine Überleben innerhalb von zwei Jahren war 82 %.

Die hier erwähnten Studien kommen damit zu einem vergleichbaren Zeitraum von etwa zwei Jahren ohne Hormontherapie nach der SBRT.

Jede Hormontherapie trägt zur Bildung einer Hormonresistenz bei. Der Prostatakrebs bildet schon von Beginn an resistente Zellen. Werden die nicht-resistenten Zellen durch eine Hormontherapie am Wachstum gehindert, so entwickeln sich die resistenten Zellen ungehinderter [24]. Daher versuchen manche Ärzte bei der Bestrahlung eine längere Hormontherapie zu vermeiden, damit bei einem späteren Rezidiv nicht bereits eine Hormonresistenz vorhanden ist und die Therapiemöglichkeiten dadurch begrenzt sind. Dies ist allerdings nur möglich, wenn sich der PSA-Wert nur langsam verdoppelt und es sich um keinen Hochrisiko-Patienten handelt.

Prof. Jünemann hat beobachtet, dass nach der Entfernung von Metastasen mit einer Lymphadenektomie 50 % der Patienten besser auf eine Hormontherapie ansprechen als vorher. Dieses Ansprechen zeigte sich in einer erheblichen Verlängerung der PSA -erdopplungszeit [41][42]. Ein entsprechender Effekt kann erwartet werden, wenn die Metastasen mit einer SBRT beseitigt werden.

Die bisher dargestellten Studien zur SBRT von Oligometastasen sind Phase-I-Studien, da sie in erster Linie über durchgeführte Behandlungen berichten und keine Kontroll-Gruppe haben.

Um die Wirksamkeit einer metastasengerichteter Therapie (MDT) näher zu erforschen, wurde jetzt von der Universitätsklinik Gent eine Phase-II-Studie aufgelegt (NCT01558427 - STOMP) die eine MDT mit „aktiver Überwachung“ vergleichen soll [93]. Dabei soll ermittelt werden, wann bei einer „aktiven Überwachung“ mit einer Hormontherapie begonnen werden muss und ob dies später der Fall ist, wenn nach der Diagnose eine metastasengerichtete Therapie durchgeführt wird. Mit einer Hormontherapie wird jeweils dann begonnen, wenn mehr als drei Metastasen festgestellt werden, der PSA-Wert 25 % über den Ausgangswert steigt oder Symptome wie etwa Schmerzen auftreten.

Weitere laufende Phase-II-Studien zu diesem Thema sind NCT02192788, NCT02264379, NCT01446744 und NCT01859221. Über diese wurden noch keine Ergebnisse publiziert.

Eine Bestrahlung von Oligometastasen kann nicht nur den Beginn einer Hormontherapie verzögern, sondern darüber hinaus auch bei kastrationsresistenten Patienten den Beginn einer Chemotherapie. In einer Studie von Assam [98] wurden bei 24 kastrations-resistenten Patienten mit steigendem PSA-Wert die Oligometastasen mit SBRT bestrahlt. Es handelte sich um Patienten mit einem Gleason Score von 8 und höher sowie Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Bei 15 Patienten in dieser Studie war der PSA-Wert trotz Doce-

taxel weiter angestiegen.

Es ergab sich nach der Bestrahlung eine durchschnittliche Überlebenszeit von 31 Monaten. Dieses Ergebnis ist besser als das, was man allein mit einer Chemotherapie erreichen kann. Von den 24 Patienten hatten neun nur vier oder weniger Metastasen. Diese hatten sogar eine Überlebenszeit von mehr als drei Jahren. Am Ende des Beobachtungszeitraums der Studie waren 25 % der Patienten ohne weiteren Anstieg des PSA-Wertes geblieben.

17 Die Therapie von systemischen Metastasen

Mit den dargestellten Therapien kann die Tumorlast auch bei Patienten mit systemischen Metastasen gesenkt werden. Die Menge an Krebszellen beeinflusst grundsätzlich die Prognose [99]. Studien, in welchem Umfang die Prognose sich dadurch bei diesen Patienten verbessert, gibt es nicht, es gibt nur einzelne Berichte über Patienten, bei denen dies zu einer deutlichen Verbesserung der Situation geführt hat.

Eine größere Zahl an Lymphknotenmetastasen kann mit einer Lymphadenektomie entfernt werden. Bei einer erweiterten Lymphadenektomie werden über zwanzig Lymphknoten entfernt, wovon sich bei der anschließenden histologischen Untersuchung normalerweise nur ein kleiner Teil als befallen herausstellt. Vom Verfahren würde sich nichts ändern, wenn bei bildgebender Diagnose einer größeren Zahl an Lymphknotenmetastasen diese erweiterte Lymphadenektomie durchgeführt wird. Es werden sich dann eine größere Zahl der entnommenen Lymphknoten als befallen herausstellen. Wenn man das Ziel verfolgt, die Tumorlast zu senken, ist diese Operation sinnvoll. Leider kommt es bei den meisten Patienten relativ schnell nach der Operation zu einem erneuten Anstieg des PSA-Wertes, insbesondere wenn die Lymphknoten hinter dem Bauchfell liegen (retroperitoneal) [28]. Diese Lymphknoten können aber in einem späteren Stadium erhebliche Beschwerden verursachen, so dass die Entfernung auch aus pallativen Gründen sinnvoll sein kann. In Einzelfällen kann der PSA-Wert zeitweise in den nicht nachweisbaren Bereich gesenkt werden [100]. Wie bereits oben erwähnt wurde allerdings beobachtet, dass nach der Entfernung von Metastasen mit einer Lymphadenektomie 50 % der Patienten besser auf eine Hormontherapie ansprechen als vorher [41][42].

In den oben genannten Studien [10][9] wurden nicht nur Lymphknotenmetastasen, sondern auch Knochenmetastasen erfolgreich mit SBRT bestrahlt. Dr. Muacevic vom CyberKnife Zentrum in München hat eine Studie über die erfolgreiche Behandlung von Knochenmetastasen mit SBRT veröffentlicht [101]. Auch Tabata [102] berichtet von signifikanten Erfolgen bei der Bestrahlung von Knochenmetastasen mit SBRT. Sogar Metastasen die Organe oder das Gehirn befallen haben können mit SBRT erfolgreich behandelt werden.

Knochenmetastasen können aber auch mit IMRT behandelt werden.

Prof. Stief vom Universitätsklinikum München berichtete von der erfolgreichen lokalen Therapie eines Patienten mit systemischen Metastasen [23]. Hier wurde eine Prostataoperation trotz vieler Knochenmetastasen durchgeführt und der Patient anschließend mit Chemotherapeutikum (Samarium) gegen seine Knochenmetastasen behandelt. Alternativ wäre heute Xofigo möglich. Auch dieser Patient hat derzeit keinen nachweisbaren PSA-Wert, ist weiter berufstätig und betreibt viel Sport.

Auf den Vorteil einer solchen Prostataoperation bei metastasiertem Prostatakrebs wurde

bereits oben hingewiesen [35][44].

Sinnvoll ist bei vielen Metastasen in der Regel auch eine Kombination von systemischen und lokalen Therapien.

Beispielsweise gibt es auch die Lutetium-177-PSMA Therapie [103], mit der die in der PSMA-PET/CT sichtbaren Metastasen innerlich bestrahlt werden können. Damit kann eine Verkleinerung oder Beseitigung vieler Metastasen erreicht werden. Die verbliebenen Metastasen können anschließend mit lokalen Therapien weiter behandelt werden.

Diese Therapie wird bisher fast nur nach einer Chemotherapie eingesetzt, da sie noch sehr neu ist. Im Rahmen von Studien oder auf Wunsch des Patienten kann sie aber auch viel früher wirksam eingesetzt werden. Mir ist allerdings erst ein Fall bekannt, bei dem sie als Primärtherapie angewendet wird.

MacDermed, Weichselbaum und Salama [104] haben den Begriff der „induced Oligometastases“ also der herbeigeführten Oligometastasen geprägt. Diese treten auf, wenn durch systemische Therapien die Zahl der Metastasen so weit reduziert wurde, dass nur noch wenige Metastasen zurückgeblieben sind, die sich allerdings dann als resistent gegen die systemische Therapie zeigen. In diesem Fall halten die Autoren eine lokale Therapie der verbliebenen Metastasen für sinnvoll um damit resistente Tumorherde zu beseitigen. Ein Beispiel dafür könnte heute die Lu-177-PSMA-Therapie sein, bei der anschließend die verbliebenen Tumorherde mit SBRT bestrahlt werden.

Dr. Kwon berichtet in mehreren Fallstudien von Erfolgen bei der Behandlung von systemischen Metastasen mit lokalen Therapien in seiner Praxis [100]. Er beschreibt, dass die Zahl der Metastasen und damit der PSA-Wert durch systemische Therapien stark gesenkt werden kann, um dann wieder anzusteigen. In diesen Phasen mit niedrigem PSA-Wert könnten lokale Therapien eingesetzt werden. Man kann die in diesen Phasen verbliebenen Metastasen als „induced Oligometastases“ bezeichnen.

In der Regel kann in diesen Fällen durch lokale Therapien der PSA-Wert für längere Zeit gesenkt und damit die Prognose des Patienten verbessert werden. Eine längerfristige Remission kann eintreten, aber eine Heilung sollte nicht erwartet werden.

18 Seltener eingesetzte Behandlungsmethoden

Bisher wurden als Therapieoptionen die Operation und die Bestrahlung erwähnt. Wie bei einer nicht-metastatischen Situation kann nach der Diagnose von Oligometastasen die Prostata selbst mit allen bekannten Therapien entfernt oder zerstört werden.

Für die Beseitigung der Metastasen können außerdem folgende nicht leitliniengerechte Therapien eingesetzt werden:

Es gibt die **Elektrochemotherapie**, bei der die Zellhaut nur temporär poriert und neben die Tumorzellen ein Chemotherapeutikum gespritzt wird, das die Tumorzellen durch die beschädigte Zellhaut aufnehmen [105]. Dadurch wird nicht der ganze Körper mit dem Chemotherapeutikum belastet.

Darüber hinaus lassen sich Metastasen teilweise durch Radiofrequenzablation (vor allem bei Knochenmetastasen)[106][107], Kryotherapie oder Laserverfahren behandeln. Die

Wirksamkeit dieser Verfahren wäre jedoch im Einzelfall genau zu klären. Sie lassen sich auch nach einer zuvor durchgeführten Bestrahlung noch anwenden.

Die erheblichen Kosten dieser nicht leitliniengerechten Verfahren werden von den Kassen nicht übernommen.

19 Schlussbetrachtung

Im Bereich der Prostatakrebserkrankung hört der Patient in der Regel von verschiedenen Ärzten auch verschiedene Meinungen über die durchzuführende Therapie. Zu den hier vorgestellten Therapien haben auch die Professoren, die auf Kongressen auftreten oder die Leitlinien mitverfassen, sehr unterschiedliche Meinungen und können diese auch mit guten Argumenten vertreten. Auf Kongressen gibt es oft einen Vortrag für eine Therapie und einen Vortrag gegen eine Therapie. In Magdeburg gab es dann noch einen Schiedsrichtervortrag, bei dem eine dritte Meinung vorgestellt wurde [26].

In diesen Fällen heißt es dann: „Das muss der Patient entscheiden“. Wie soll er das nun tun, wenn sich selbst die führenden Köpfe nicht einig sind? Mit diesem Überblick sollen dem Patienten Informationen gegeben werden, damit er sich eine eigene Meinung bilden kann. Er kann damit die zu erwartende Wirksamkeit der einzelnen Therapien beurteilen und die möglichen Nebenwirkungen einschätzen.

In einer metastasierten Situation ist immer eine Kombinationstherapie bzw. ein multimodales Therapiekonzept erforderlich, wenn man sich für eine lokale Therapie entscheidet. Der Patient muss sich überlegen, mit welcher Therapie er beginnt, welche Tumorherde damit beseitigt werden und wie die unbehandelten Tumorherde anschließend weiterbehandelt werden sollen. Die Entfernung der Prostata sollte wie oben dargestellt in jedem Fall zuerst durchgeführt werden. Darüber hinaus ist zu entscheiden, inwieweit die Behandlung zusammen mit einer Hormontherapie durchgeführt wird.

Da die dargestellten lokalen Therapien nicht der S3-Leitlinie entsprechen, sind die meisten Ärzte nicht oder nur ungern bereit, diese Therapien anzuwenden. Es ist daher oft nicht einfach, sich entsprechend behandeln zu lassen.

Georg_ 11.06.2016 (Kontaktinformationen über die Redaktion)

Dieser Text wurde von einem medizinischen Laien geschrieben und kann die Beratung durch einen Arzt nicht ersetzen.

20 Quellenverzeichnis

[1] S. Hellman, R. R. Weichselbaum
Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8-10.

[2] M.T. Schweizer et al.
Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy

[3] Deepinder Singh et al.
Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?

[4] A. Fleischmann et al.
Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival

[5] Alexander Muck et al.
Clinical Outcome of Patients with Lymph Node-Positive Prostate Cancer following Radical Prostatectomy and Extended Sentinel Lymph Node Dissection

[6] Hanneke JM Meijer et al.
A retrospective analysis of the prognosis of prostate cancer patients with lymph node involvement on MR lymphography: who might be cured

[7] L. Cheng et al.
Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer

[8] M. Rose, R. Knüchel
Wie entwickeln sich Metastasen urologischer Tumoren?

[9] Patrick Berkovic et al.
Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring AndrogenDeprivation Therapy

[10] Karel Decaestecker et al.
Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence

[11] Ofer Yossepowitch et al.
The Natural History of Noncastrate Metastatic Prostate Cancer after Radical Prostatectomy

[12] Hartwig Huland Min. 9:06
Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment?

[13] S3 Leitlinie Prostatkrebs – Kurzfassung
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

[14] NCCN Guidelines for Patients – S. 54
NCCN Guidelines for Patients

[15] N. Mottet (Chair) et al.
Guidelines on Prostate Cancer S.14

[16] Axel Heidenreich et al.
EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer

[17] Izak Faiena et al.
Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review)

[18] Onita Bhattasali et al.
Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer

[19] Fritz H. Schröder et al.
Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor

[20] Hendrik Isbarn, Hartwig Huland, Markus Graefen
Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom

[21] Steven A. Boorjian et al.
Long-Term Outcome After Radical Prostatectomy for Patients With Lymph Node Positive Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Era

[22] Dieter Hölzel
Lymphknoten raus bei Krebs nutzlos?

[23] Christian Stief – Min. 18:38
Radical Prostatectomy in Patients with Metastatic Prostate Cancer

[24] Michael C. Haffner et al.
Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer

[25] Gunes Gundem et al.
The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer

[26] Kontroversen in der Uro-Onkologie, Magdeburg
Uro-onkologischer Jahresauftakt Sachsen-Anhalt 2016

[27] Urologe Frank Schulenburg
Prostatakrebs-Forumsbeitrag 86917

[28] Prof. Axel Heidenreich, Kontroversen in der Uro-Onkologie, Magdeburg
Uro-onkologischer Jahresauftakt Sachsen-Anhalt 2016

[29] Cellsearch – NovelCheck
Cellsearch - Novelcheck.de

[30] Yves Lussier et al.
MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es)

[31] Abhineet Uppal et al.
Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs

[32] Marilynn Marchione in die Welt
Bluttest vereinfacht Diagnose und Therapie von Krebs

[33] J. S. de Bono et al.
Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer

[34] Axel Heidenreich et al.
Radikale Tumorchirurgie des Nierenzell- und Prostatakarzinoms bei hämatogener Metastasierung

[35] Stephen H. Culp et al.
Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate CancerBenefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor

[36] SEER Datenbank
National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

[37] Nicola Fossati et al.
A SEER-based study for identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer

[38] Jutta Engel et al.
Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node–Positive Patients with Prostate Cancer

[39] Axel Heidenreich et al.
Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study.

[40] Axel Heidenreich et al.
Cytoreductive radical prostatectomy (CRP) in patients with prostate cancer (PCA) and low-volume osseous metastases.

[41] Klaus-Peter Jünemann
Salvage lymphadenectomy in treatment of PCa

[42] Daniar Kurmanbekovich Osmonov, Klaus-Peter Jünemann et al.
Extended Salvage Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Recurrent Prostate Cancer

[43] G-RAMPP-Studie
https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/g-rampp-studie/

[44] Andy C. M. Won et al.
Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer

[45] Manfred Wirth et al.
Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS)

[46] Alex Heidenreich et al.
The Role of Palliative Surgery in Castration-Resistant Prostate Cancer

[47] Richard Khafagy et al.
Complications Arising in the Final Year of Life in Men Dying from Advanced Prostate Cancer

[48] Alessandro Nini et al.
Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancerand Impact on Long-term Survival

[49] Marco Moschini et al.
Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node–Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy

[50] Blanca Paño et al.
Pathways of Lymphatic Spread in Male Urogenital Pelvic Malignancies

[51] Daniar Kurmanbekovich Osmonov et al.
Intermediate and high risk prostate cancer patients. Clinical significance of extended lymphadenectomy

[52] BK Berglund et al.
Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE

[53] Prof. Dieter Hölzel
Sinnloser Kahlschlag

[54] Gerald W. Hull et al.
Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients

[55] Hubert Kübler
Erneute lokale Therapie, S. 4

[56] Jae Young Joung et al., S. 439
Role of Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Treatment

[57] Dorothea Weckermann et al.
Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients

[58] Axel Heidenreich et al.
Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis

[59] Luigi F. da Pozzo
Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy

[60] Hans Christian Rischke et al.
Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only

[61] Nazareno Suardi et al.
Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years

[62] Fouad Aoun et al.
A Comprehensive Review of Contemporary Role of Local Treatment of the Primary Tumor and/or the Metastases in Metastatic Prostate Cancer

[63] Patrizio Rigatti et al.
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

[64] Tobias Maurer
PSMA-radioguided surgery

[65] Firas Abdollah et.al
More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer

[66] Thomas Wiegel
Adjuvante oder progressions-getriggerte Strahlentherapie?

[67] Dr. Kempkensteffen
Prostatakarzinom: Update zum Therapiestandard

[68] Thomas Wiegel, Dorothea Weckermann
Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zur Wirkung einer adjuvanten Strahlentherapie

[69] Andrew J. Stephenson et al.
Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy

[70] A. Siegmann et al.
Salvage Radiotherapie nach Prostatektomie – Wann ist der beste Therapiezeitpunkt?

[71] Ulrike Schick et al.
Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases

[72] Biancamaria Saracino
Intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated boost to the prostate area inpatients with high-risk prostate cancer: a preliminary report of disease control

[73] Allen Edel - Prostate Cancer Infolink
http://prostatecancerinfolink.net/2015/02/18/sbrt-for-high-risk-prostate-cancer/

[74] E. K. Oermann et al.
A pilot study of intensity modulated radiation therapy with hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) boost in the treatment of intermediate- to high-risk prostate cancer

[75] H. J. Kim et al.
Prostate-specific antigen kinetics following hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost and whole pelvic radiotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer

[76] Piet Ost et al.
Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis

[77] Barbara A. Jereczek-Fossa et al.
Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer

[78] Jack Fowler et al.
Is the α/β Ratio for Prostate Tumours Really Low and Does It Vary with the Level of Risk at Diagnosis?

[79] Conde Moreno et al.
Oligometastases in prostate cancer: restagingstage IV cancers and new radiotherapy options

[80] Mohammed Yahia Almaghrabi et al.
Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review

[81] Piet Ost et al.
Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature

[82] Allen Edel
SBRT for oligometastatic recurrence

[83] Jereczek-Fossa et al. – S. 894 letzter Satz
Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer

[84] S. Ueda et al.
Evaluation of Prostate Motion and Optimum Planning Target Volume (PTV) Margin in Prostate Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Based on Fiducial Markers Using 2 Modern, Online Image Guided Radiation Therapy (IGRT) System

[85] Karel Decaestecker et al. S. 90
Metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence

[86] Abdenour Nabid et al.
„STADT (short term ADT) consisted of bicalutamide and gosereline for six months. RT (Radio Therapy) (2 Gy per fraction) started four months after the beginning of STADT “
A phase III trial of short-term androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy

[87] Christopher U. Jones et al. RTOG 94-08 Studie
Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer

[88] Michael J. Smith et al.
The Current Role of Androgen Deprivation in Patients Undergoing Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer

[89] Mack Roach
Current Trends for the Use of Androgen Deprivation Therapy in Conjunction With Radiotherapy for Patients With Unfavorable Intermediate-Risk, High-Risk, Localized, and Locally Advanced Prostate Cancer

[90] Jennifer A. Locke et al.
Synergistic action of image-guided radiotherapy and androgen deprivation therapy

[91] Firas L. Tarish PhD Thesis
Study of the mechanisms behind the additive effect of neoadjuvant castration on radiotherapy for prostate cancer

[92] Alan Jay Katz and Josephine Kang
Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study

[93] Karel Decaestecker et al.
Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial

[94] Elizabetta Ponti et al.
Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience

[95] Daniel R. Henderson et al.
Oligometastatic prostate cancer: An evaluation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) as an alternative to palliative androgen deprivation therapy

[96] Gianluca Ingrosso et al.
Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience

[97] Jonathan L. Muldermans et al.
Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer

[98] Gregory Azzam et al.
SBRT: An Opportunity to Improve Quality of Life for Oligometastatic Prostate Cancer

[99] Alison C Tree et al. Seite 31
Stereotactic body radiotherapy for oligometastases

[100] Dr. Eugene Kwon
Oligometastasierung beim Prostatakrebs – Diagnostik und Therapiemöglichkeiten

[101] Alexander Muacevic et al.
Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer

[102] Ken-ichi Tabata et al.
Radiotherapy for Oligometastases and Oligo-Recurrence of Bone in Prostate Cancer

[103] Nuklearmedizin Univ. Bonn
Lu-177-PSMA-Therapie

[104] D. M. MacDermed, R. R. Weichselbaum, J. K. Salama
A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy

[105] Prostata-Center Offenbach
Elektrochemotherapie

[106] Athour Gevarges – Jameda
RFA - Schonende Behandlung von nicht operablen knöchernen Tumoren

[107] Dirk Proschek et. al.
Prospective Pilot-study of Combined Bipolar Radiofrequency Ablation and Application of Bone Cement in Bone Metastases

[108] Rusthoven et. al.

Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis?