

Nationale Konferenz über Prostatakrebs 2005

Neue Wege erforschen: gemeinsam auf die Reise gehen

Donnerstag 16. Juni – Sonntag 19. Juni

Omni Shoreham Hotel

2500 Calvert Street

Washington, DC 20008

Moderator Charles “Snuffy” Myers, MD

Die nationale Konferenz über Prostatakrebs 2005 wurde von der Foundation for Cancer Research & Education (Stiftung für Krebsforschung und Weiterbildung = FCRE), Us TOO (= Prostatakrebsfortbildungs- und Selbsthilfegruppe) sowie vom PCRI (= Prostate Cancer Research Institut = Forschungsinstitut für Prostatakrebs) veranstaltet. Das FCRE haben Dr. Charles E. „Snuffy“ Myers, MD und Rose Sgarlat Myers, PT, PhD im Jahr 2002 gegründet. Dr. Myers ist ein bekannter Prostata-Karzinom-Spezialist, Wissenschaftler, Autor und selbst Prostatakarzinompatient.

Us TOO entstand 1990 durch die Initiative von Prostata-Karzinom-Patienten, um Mitbetroffenen, ihren Frauen und Partnern zu helfen. Es handelt sich um eine Nonprofit Organisation, die Männern und ihren Familien helfen will, mehr über das Prostata-Karzinom zu erfahren, damit sie bessere Entscheidungen bezüglich ihrer Behandlungsoptionen treffen können und sowohl die emotionalen als auch die physischen Einschränkungen der Lebensqualität nach einer Behandlung meistern können.

Weitere Ziele der genannten Organisation:

1. Die Zahl der Männer, die am Prostata-Karzinom sterben, um mindestens 50 % zu reduzieren.
2. Nebenwirkungen der Prostata-Karzinom-Behandlung zu minimieren.

Angestrebt wird eine ausgewogene medizinische Betreuung, die neben der Krebstherapie auch andere gesundheitliche Aspekte wie Herz-Kreislaufkrankungen umfasst. Weitere Schwerpunkte sind eine ausgewogene auf die Prostata gerichtete Diät, körperliches Training und Stressmanagement.

PSA und andere Marker

von Jonathan McDermed, PharmD

Das PSA ist der wichtigste Tumormarker zum Nachweis eines Prostata-Karzinoms, zur Abschätzung der Prognose und zum Monitoring des Behandlungsverlaufs. Bei bestimmten Prostatakrebsformen können jedoch auch andere Marker vom Normbereich abweichen und sollten kontrolliert werden. Je nach Therapie müssen außerdem bei allen Männern auch andere Routineblutwerte regelmäßig kontrolliert werden, um medikamentenbedingte Nebenwirkungen feststellen zu können.

Aus einer erst kürzlich veröffentlichten Studie geht hervor, dass erhöhte Initial-PSA-Werte mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko verbunden sind. So steigt bei Männern zwischen 40 und 49 Jahren das relative Risiko auf 3,6, wenn der Initial-PSA-Wert 0,6 ng/ml oder höher gemessen wird. Bei Männern zwischen 50 und 59 Jahren steigt das relative Risiko auf 3,5 wenn der Initial-PSA-Wert 0,71 ng/ml oder höher ist. Fortlaufende PSA-Kontrollen in definierten Zeitabständen sind der sicherste Test, um ein Prostata-Karzinom zu entdecken. Eine erhöhte PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (= ng/ml pro Jahr) wird mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko assoziiert. Bei einer PSA-V >0,1 ng/ml pro Jahr ist das relative Risiko, einen Prostatakrebs zu entwickeln, 6,5 x höher als bei Männern mit einer PSA-V <0,1 ng/ml pro Jahr.

Bei Männern mit einer PSA-V >0,2 ng/ml pro Jahr ist die Inzidenz eines Prostata-Karzinoms im späteren Leben 44 %. Es werden mindestens drei aufeinanderfolgende PSA-Werte im Abstand von sechs Monaten für die PSA-V-Kalkulation verlangt. Je weiter das Prostata-Karzinom entdifferenziert (Gleason 7 und höher), umso wahrscheinlicher ist der Anstieg von anderen Tumormarkern wie CEA, CgA, NSE. Insbesondere beim androgenunabhängigen Prostata-Karzinom sollten diese Blutwerte regelmäßig kontrolliert werden. Die PAP (saure Prostata-Phosphatase) gilt als Kontrollmarker beim metastasierten Prostata-Karzinom wie auch beim androgenunabhängigen Prostata-Karzinom. Die PAP besitzt aber vor allem vor jeglicher Therapie eine hohe prognostische Aussagekraft als unabhängiger Vorhersagewert für Erfolg oder

Misserfolg einer lokalen Therapie (Strahlentherapie und radikale Prostatektomie). Bei einer PAP < 3 ist die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Rezidiv nach lokaler Therapie 21,2 %, bei einer PAP >3 ist die Wahrscheinlichkeit 61,3%.

Der Stellenwert genetischer Marker wird in Zukunft steigen. Es wird z. B. die Überexpression von Sequenzen auf Chromosom 7 und 8 mit einer aggressiven Variante des Prostata-Karzinoms assoziiert.

Pathologie:

Das Wesen der Erkrankung definieren

von David Bostwick, MD

Der Gleason-Score war lange Standard zur Beurteilung der Prostata-Karzinom-Biologie. Revolutionäre Erkenntnisse im Rahmen von Genom und Proteomuntersuchungen brachten eine große Zahl von neuen diagnostischen und therapeutischen Biomarkern hervor.

Der vielversprechendste jetzt zur Verfügung stehende neue Marker zur Früherkennung des Prostata-Karzinoms ist der uPM-3-Test, ein einfaches Urinassay, das viel genauer ist als Serum-PSA-Bestimmungen. uPM-3 wird aus den ersten 20 – 30 ml Spontanurin bestimmt, nachdem die Prostata digital untersucht wurde. Es handelt sich um ein neues prostataspezifisches Gen, das am Prostata-Karzinom hoch überexprimiert ist. Je nach Ausgangs-PSA liegt die Sensivität zwischen 59 und 79 %; die Spezifität zwischen 80 und 91 %. uPM-3 ermöglicht eine genauere Identifikation von Patienten, die ein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko haben.

Dr. Bostwick stellte eine Studie vor, nach der Toremifene bei Patienten mit High-Grade-PIN wirkungsvoll ein Prostata-Karzinom verhindert.

Hintergrund: Estradiol und Androgene verursachen eine PIN (= Prostatistische Intraepitheliale Neoplasie) und Prostatakrebs bei Mäusen, Ratten und Hunden. Estradiol wirkt über den Östrogen-Rezeptor-Alpha. Toremifene ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), der in Europa bei tausenden von Frauen mit Brustkrebs verwendet wird. Toremifene hat in dem TRAMP-Tiermodell mit der Maus Prostatakrebs verhindert, aber nicht bei Mäusen, die durch genetische Manipulation den Östrogen-Rezeptor-Alpha verloren hatten. Im Jahr 2005 wurde eine große Multicenter-Phase-3-Studie mit Toremifene begonnen.

Diagnose und Staging

Charles Myers, MD

Die Biologie verschiedener Prostata-Karzinome ist sehr unterschiedlich. Es gibt gefährliche, schnell wachsende Karzinome, die eine aggressive Behandlung erforderlich machen. Es gibt aber auch Prostata-Karzinome, die langsam wachsen und mit weniger toxischen Medikamenten behandelt werden können. Ab Gleason 7 sind die meisten Karzinome gefährlich, dennoch sind auch in dieser Gruppe einige wenige Karzinome, die eher langsam wachsen. Die PSA-Verdopplungszeit ist ein Maßstab dafür, wie schnell das Karzinom wächst.

Staginguntersuchungen sollten die Frage klären ob das Karzinom klein und auf die Drüse begrenzt ist oder ob ein hohes Tumolvolumen vorliegt mit einem Kapseldurchbruch oder mit einer Metastasierung, in die Beckenlymphknoten, Lymphknoten außerhalb des Beckens bzw. in die Knochen. Die Behandlung sollte dem Ausmaß der Erkrankung angepasst sein, d. h. ein auf die Drüse begrenztes Prostata-Karzinom kann durch eine Operation, eine Strahlentherapie oder eine Kryotherapie behandelt werden. Hat das Karzinom die Drüse verlassen, kann eine Strahlentherapie immer noch Krebszellen in den Lymphknoten und in dem Fettgewebe der Umgebung abtöten. Ist die Erkrankung im Knochen oder Lymphknoten außerhalb des Beckenraums, werden systemisch wirkende Medikamente in der Krebsbehandlung benötigt,

z. B. eine Hormon- oder Chemotherapie. Die Schwierigkeit, den Prostatakrebs zu heilen, liegt darin, dass kleinste „Krebssamen“ über den Blutkreislauf in den Körper gelangen – dann zwar nicht wachsen, aber viele Jahre in einer Art Schlafzustand bleiben können. Diese „Samen“ können aktiviert werden und 5, 10 oder 20 Jahre nach einer lokalen Therapie, wie radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie, wachsen.

Status und Strategie zur erfolgreichen Behandlung des Prostata-Karzinoms

von Stephen Strum, MD

Auch im Jahr 2005 werden Männer, bei denen ein Prostata-Karzinom nachgewiesen ist, immer noch nicht nach einer intelligenten strategischen Methodologie aufgearbeitet. Obwohl viele Publikationen vorliegen, die auf die Bedeutung des Gleason-Scores, den Wert eines akkuraten klinischen Stagings und die Bedeutung der Analyse von kombinierten Variablen (Nomogramme, Algorithmen und neuronale Netze) hervorheben, werden mehr als 90 % der Männer mit neu diagnostiziertem Prostatakrebs nicht solchen Analysen unterworfen. Stattdessen bekommen die meisten Männer in den USA, aber auch in anderen Ländern, ein Knochenszintigramm mit CT und werden dann aufgefordert, sich für eine definitive Therapie zu entscheiden. Es hat sich in vielen Untersuchungen gezeigt, dass diese Vorgehensweise das Ausmaß der Erkrankung dramatisch unterschätzt. Verantwortlich dafür ist die niedrige Sensitivität von Knochenszintigramm und CT.

Dr. Strum stellt ein Stufenprogramm vor, das es erlaubt, nach Eingabe der Basisdaten wie PSA, digitale rektale Untersuchung, Gleason-Score und Drüsenvolumen eine Primäranalyse mit Hilfe der üblichen Nomogramme vorzunehmen. Daraus ergibt sich der Status auf Ebene 1. In Abhängigkeit von den Risikokalkulationen für eine organbegrenzte, bzw. lokal fortgeschrittene oder systemische Erkrankung sollten Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, die zu einem Status auf höherer Ebene führen.

Hier spielen dann die ganz persönlichen Wünsche und Vorstellungen des Patienten, aber auch Symptome und Beschwerden beim Wasserlassen eine Rolle. Der Patient kann nur kompetent mitentscheiden, wenn er gut informiert ist. Die Fortschritte der modernen Medizin sollten umgehend zum Wohle des Patienten eingesetzt werden.

Fortschritte in der Sichtbarmachung des Prostata-Karzinoms

von D. Bruce Sodee, MD.

Konventionelle Röntgenaufnahmen sind bei Prostata-Karzinom-Patienten wenig hilfreich, da sie die Anatomie des Skeletts nur sehr grob darstellen. Das CT zeigt die Anatomie des Skeletts, besitzt aber bezüglich Knochenmetastasen lediglich eine Sensitivität von ca. 15 %.

Lymphknotenvergrößerungen können erst ab einer bestimmten Größe nachgewiesen werden. Moderne bildgebende Verfahren bilden prostatakarzinombedingte Stoffwechselfvorgänge ab, z. B. die PET (Positronenemissionstomographie). Verwendet wird FDG: F¹⁸-2-Fluoro-2-Deoxyglukose-Carbon-11-Azetat. Dr. Sodee hat im Jahr 1998 eine Studie begonnen, in der er die Auflösung des konventionellen Knochenszintigramms mit den Ergebnissen einer kombinierten ProstaScint- und CT-Fusion zur Bildgebung verglich. Dabei zeigte sich, dass die Fusionstechnologie eine wesentlich höhere Auflösung zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen hat als das CT oder das Knochenszintigramm alleine.

Bei ProstaScint handelt es sich um eine nuklearmedizinische Untersuchung, bei der ein markierter monoklonaler Antikörper gegen das prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) i.v. gepulst wird. Dieses Antigen wird sowohl von normalem, als auch von Prostatakarzinom-

gewebe – auch unter Androgenentzug – exprimiert. Es steigt bei wenig differenzierten und hormonrefraktären Karzinomen an – also in Situationen, in denen das PSA wenig hilfreich ist. ProstaScint ist in Amerika seit 1996 von der Food And Drug Administration (FDA) als bildgebendes Agens zum Staging bei neu diagnostizierten Patienten zugelassen. Voraussetzungen: Nachweis eines Prostatakarzinoms durch Biopsie und hohes Risiko für Weichteilmetastasen oder zum Restaging nach radikaler Prostatektomie für Patienten mit ansteigenden PSA-Werten.

Medicare und Prostata-Karzinom

von Arthur Lurweg, MD

Bei Medicare handelt es sich um eine der beiden größten Krankenversicherungen in den USA. Der Vortrag beschäftigte sich mit der Frage, welche Untersuchungen, Behandlungsmethoden und Medikamente von der Versicherung bezahlt werden.

Medicare deckt fast alle Untersuchungen im Rahmen des Screening, der Diagnostik sowie der chirurgischen und medikamentösen Therapie ab. Auch alle Formen der Strahlentherapie sowie die erforderlichen Kontrolluntersuchungen werden bezahlt. Entscheidend ist, ob der behandelnde Urologe oder Onkologe die Untersuchungen für sinnvoll und notwendig hält. Speziell bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Prostata-Karzinom scheint es bemerkenswert, dass alle On- und Off label-Medikamente bezahlt werden. Mitarbeiter von Medicare setzen sich dafür ein, den umfangreichen Service allen Versicherten bekannt zu machen, damit das Angebot auch ausgenutzt wird. Die PSA-Wert-Bestimmungen im Rahmen der Krebsvorsorge wird grundsätzlich unterstützt.

Behandeln oder nicht behandeln: Schwere Entscheidungen für Männer mit Prostata-Karzinom.

von H. Ballentine Carter, MD

So paradox es klingt, aber viele Patienten sind vor die kuriose Entscheidung gestellt, sich dem Rat des Chirurgen zur radikalen Prostatektomie anzuschließen oder sich überhaupt keiner Therapie zu unterziehen, wenn es sich um ein sehr langsam wachsendes Karzinom handelt. Es ist also die Frage, in welcher Situation eine Operation zur Heilung notwendig, und wann ein abwartendes Verhalten (watchful-waiting) vertretbar ist. Welche Patienten müssen nun einer operativen Therapie zugeführt werden? Das hängt von der Risikogruppe ab. Ein relativ niedriges Risiko liegt bei einem Stadium T2a oder $PSA \leq 10$ und Gleason Score ≤ 6 vor. Ein mittleres und höheres Risiko liegt beim Stadium T2b oder höher, $PSA > 10$ und einem Gleason > 7 vor. In der niedrigen Risikogruppe sind ca. 80 % der Patienten nach einer radikalen Prostatektomie auch nach 10 Jahren noch rezidivfrei. Die Ergebnisse sind in der Hochrisikogruppe wesentlich schlechter. Hier sind nur ca. 30 % nach 10 Jahren rezidivfrei. Eine 1995 begonnene Studie an der Johns Hopkins Universität zeigte, dass es durchaus möglich ist, eine streng selektierte Gruppe von Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko zu identifizieren und vorerst nicht zu behandeln. Andererseits konnte die radikale Prostatektomie ihre Effektivität bei Patienten mit einer aggressiven Erkrankung belegen. In der Watchful-waiting-Gruppe waren Patienten, die ein niedriges Tumolvolumen hatten, mit einem PSAD (PSA-Dichte) $< 0,1$ ng/ml und zwei oder weniger Stanzbiopsien pos. sowie weniger als 50 % Krebsanteil pro Stanzbiopsie und $< Gleason 4$. In sieben Jahren wurden im Rahmen von jährlichen Kontrollbiopsien ca. $\frac{1}{3}$ der Patienten wegen eines ungünstigen Ergebnisses einer kurativen Therapie (Strahlentherapie oder radikaler Prostatektomie) zugeführt. Die Ergebnisse bei den verzögert operierten Patienten waren nahezu identisch derer, die sofort nach Diagnosestellung radikal prostatektomiert wurden. Zusammenfassend ist die Watchful-waiting-Strategie mit verzögerter Intervention eine erwägenswerte Option für hochselektierte Männer mit niedrigem Risiko

und einem Prostatakrebs, der im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurde. Die radikale Prostatektomie bleibt eine Behandlung mit erwiesener Effektivität um zu verhindern, dass Patienten mit einer aggressiven Erkrankung am Prostata-Karzinom sterben.

Kryotherapie der Prostata

Es gibt in Amerika einige wenige renommierte Zentren, in denen eine Kryotherapie der Prostata (Vereisung) durchgeführt wird. Die meiste Erfahrung hat wahrscheinlich Dr. Duke Bahn. Er stellte seine Sieben-Jahres-Ergebnisse vor. 590 Patienten wurden in diesem Zeitraum behandelt. In der niedrigen Risikogruppe haben nach sieben Jahren 61 % der Patienten ein PSA <0,5 ng/ml, in der mittleren Risikogruppe 68 %, in der Hochrisikogruppe 61 %. Diese Ergebnisse sind durchaus mit denen der radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie vergleichbar. Allerdings ist bei dieser Behandlungsform die Rate von impotenten Patienten fast 100 %. Weitere Komplikationen: chronische Beckenschmerzen 1 – 11 %; Harninkontinenz 2 – 4 %; nach vorausgegangener Strahlentherapie 2 – 20 %. Auch bei einem Lokalrezidiv kann die Kryotherapie eingesetzt werden. Die Ergebnisse sind mit denen der Primärtherapie vergleichbar, wenn das PSA <10 ng/ml ist und das Stadium T1 – T3 vorliegt. Es gibt Hinweise dafür, dass die Kryotherapie effektiver sein könnte als die Strahlentherapie, weil die Strahlentherapie vorzugsweise weniger aggressive Zellen abtötet. Rezidiv-Karzinome nach Bestrahlung sind oft wesentlich aggressiver. Während die Strahlentherapie nur die DNA im Zellkern schädigt, zerstört die Kryotherapie auch die Zellmembran und die Mikrovaskularisierung. Auch im Vergleich zur radikalen Prostatektomie könnte die Kryotherapie effektiver sein, da die verursachten Nekrosen über die Kapsel hinausgehen und mit weniger positiven Rändern zu rechnen ist. Dr. Bahn wendet seine Methode auch selektiv in einem Prostatalappen an, um das neurovaskuläre Bündel der Gegenseite und damit die Erektionsfähigkeit zu erhalten.

Fortschritte in der Strahlentherapie

Brachytherapie, konventionelle externe Bestrahlung, 3D-konformale Bestrahlung, intensitätsmodulierte Strahlentherapie und 4D-IG-IMRT und ...

von Dr. Michael Datolli, MD

Dr. Datolli beschäftigte sich zunächst mit einer Reihe von Vorbehalten gegen die Brachytherapie, z. B., dass diese Behandlungsmodalität kontraindiziert sei bei hohem Gleason-Score, extrakapsulärem Tumorwachstum, hoher Ausgangs-PAP und ungünstigem Ploidie-Status. Er hält dem entgegen, dass es zahlreiche Studien gibt, die auch in diesen ungünstigen Fällen mit der Brachytherapie bessere Ergebnisse zeigen als mit der radikalen Prostatektomie, insbesondere, wenn man die Brachytherapie mit einer externen Bestrahlung kombiniert. Auch das Argument, Patienten die ein PSA-Rezidiv hätten, könnten nicht einer zweiten lokalen Therapie zugeführt werden, kann er nicht akzeptieren, sondern verweist auf Experten, die durchaus in der Lage sind, auch nach SEED-Implantation radikal zu prostatektomieren ohne wesentlich höhere Komplikationsraten. Ausßerdem könnte immer noch eine IMRT, eine Kryotherapie oder eine HIFU (hoch intensiver fokussierter Ultraschall) durchgeführt werden. Auch eine Fettleibigkeit wird nicht als Kontraindikation für eine Brachytherapie gewertet. Selbst eine chronische Prostatitis mit entsprechenden Symptomen und erhöhtem IPSS-Wert (international Prostate Symptom Score) sei keine Kontraindikation zur Brachytherapie, da diese Beschwerden nach der Behandlung oft verschwinden. Auch bei sehr kleinen Drüsen, wie auch bei transurethral voroperierten Patienten kann eine Brachytherapie durchgeführt werden. Wenn man zur Implantation der SEEDS ein Ultraschallfarbdopplergerät verwendet, gelingt es, die Dosis im Tumor zu optimieren. Es ist möglich, extrakapsulär SEEDS zu platzieren, wenn es Hin-

weise dafür gibt, dass das Karzinom organüberschreitend wächst oder die Samenblasen infiltrierte.

Eine nach der Brachytherapie durchgeführte zusätzliche externe Strahlentherapie bei Patienten mit mittlerem Risiko führte nicht zu einem Anstieg der Komplikationen wie Strahlenschäden des Darmes oder der Blase. Mit einer IMRT kann im Vergleich zur dreidimensionalen konformalen Bestrahlung die Nebenwirkungsrate dramatisch reduziert werden. So lag die Rate von rektalen Blutungen nach IMRT bei 4 %, in der 3-D-konformal bestrahlten Patientengruppe bei 14 %. (Dosis 81 Gy). Insgesamt ist die Technik der IMRT in Bezug auf PSA-Kontrolle der 3-D-konformalen Bestrahlung vergleichbar – bei wesentlich weniger Nebenwirkungen. Der zusätzliche Vorteil liegt darin, dass die IMRT die Penisbasis und die Schwellkörper wesentlich weniger belastet und damit die Rate von erektilen Dysfunktionen deutlich senkt. Die Entwicklungen in der Zukunft werden sich auf den Ausgleich der durch die Atmung bedingten Prostatabewegungen richten und durch Kombination verschiedener bildgebender Verfahren das Ziel genauer definieren. Bei der 4-D-IG-IMRT scheint sich eine Alternative zur Protonenbestrahlung anzudeuten. Beim Vergleich verschiedener Bestrahlungsmodalitäten mit der radikalen Prostatektomie schneidet die Strahlentherapie in allen Risikogruppen besser ab.

Roboterunterstützte Prostatektomie mit 3-D-Video

von Ashutosh Tewari, MD, M.Ch.

Dr. Tewari zeigte eindrucksvoll seine Operationstechnik in einem Videofilm. Bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie ist es möglich, minimal invasiv, nervenschonend zu operieren. Die von der radikalen Prostatektomie bekannten Komplikationen wie Inkontinenz, hoher Blutverlust, postoperative Schmerzen und Beeinträchtigung der Erektion lassen sich deutlich verringern. Es liegt auf der Hand, dass eine neue derart effiziente Technik nicht kurzfristig in allen Krebszentren eingesetzt werden kann. Es ist vielmehr zu erwarten, dass ein längeres individuelles Training notwendig ist. Vorläufige Daten zeigen, dass die Tumorkontrolle vergleichbar ist mit den Daten der radikalen Prostatektomie und externen Strahlentherapie.

Der Androgenentzug zur Behandlung des Prostata-Karzinoms

von Dr. Charles Myers, MD.

In mehr als 4.000 wissenschaftlichen Artikeln, die pro Jahr zum Thema Prostata-Karzinom veröffentlicht werden, beschäftigt sich ein großer Teil mit Varianten des Androgenentzugs (ADT). Außerhalb der urologisch/onkologischen Facharztpraxen wird immer wieder vermutet, dass der Androgenentzug im Schnitt nur 18 Monate erfolgreich ist und dann eine Hormonresistenz eintritt. Dies ist offensichtlich nur für eine sehr kleine Zahl von Patienten der Fall. Je höher die Tumormasse, z. B. mit ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung und Knochenschmerzen, umso kürzer ist das Ansprechen auf den Androgenentzug. Bei wenigen Knochenmetastasen sprechen die Patienten im Schnitt 4 – 5 Jahre an, wobei 30 – 40 % auch nach neun Jahren noch nicht hormonrefraktär sind. Bei PSA-Rezidiven, z. B. nach radikaler Prostatektomie, ist die Prognose offensichtlich noch besser. Hier liegt die Wahrscheinlichkeit für ein hormonrefraktäres Stadium innerhalb von zehn Jahren unter 50 %. Die intermittierende Hormontherapie mit einer Erhaltungstherapie während der Off-Phase zeigt insgesamt mehr Vorteile als Nachteile für den Patienten. In einer Studie von Dr. Bob Leibowitz mussten 5 von 110 Patienten einem zweiten Behandlungsprotokoll nach 13 Monaten ADT unterzogen werden. Nur neun von 110 Patienten hatten in der Off-Phase ein PSA über 8 ng/ml. Der durchschnittliche PSA-Wert unter Proscar-Erhaltungstherapie lag bei 1,88 ng/ml. Zur Second-line-Hormonmanipulation kommt eine Variation der Antiandrogene in Frage oder auch DES (ein Östrogenpräparat) in Kombination mit Marcumar. Die transdermale Applikation von Estradiol

scheint das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen zu minimieren. Der Erfolg einer Östrogentherapie mit Pflastern hängt offensichtlich davon ab, ob ein ausreichender Blutspiegel erreicht werden kann (Ockrim, Journal of Urology 169, 1735, 2003).

Ketokonazol hat sich in der Second-line-Therapie des Prostata-Karzinoms bewährt. Dabei scheint eine niedrige Dosis, 200 mg alle acht Stunden, ebenso effektiv zu sein wie eine Hochdosis-therapie mit 400 mg alle acht Stunden. Die Ansprechrate liegt bei 50 %. Zu beachten ist die hepatotoxische Wirkung von Ketokonazol. Weitere Medikamente, die einen PSA-Anstieg beim hormonrefraktären Prostata-Karzinom hemmen, sind Celebrex, Akkutane und Sandostatatin. In einer Studie mit Lykopen (Tomatenextrakt) zeigte eine Gruppe von 52 Patienten mit metastasiertem Prostata-Karzinom mit Kastration und Lykopen wesentlich bessere Ergebnisse als die Gruppe, die nur kastriert wurde, mit Überlebensraten nach zwei Jahren von 13 % ohne gegen 22 % mit Lykopen. Soja-Isoflavone zeigten in einer Studie von Hussain in einer Dosierung von 100 mg 2 x täglich eine Stabilisierung der Erkrankung in 83 % von hormonsensitiven Patienten und in 35 % von hormonresistenten Patienten ohne signifikanten Einfluss auf den Testosteronspiegel.

Die hormonrefraktäre Erkrankung: Ein Kontinuum von Erkrankungen und Optionen

von Oliver Sartor, MD.

Die Hypothese: Das hormonrefraktäre Prostata-Karzinom ist ein Kontinuum. Wenn dies stimmt, ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Komponente eines hormonrefraktären Prostata-Karzinoms vorhanden (HRPC). Die primäre PSA-positive Zelle könnte von einer sozusagen unsterblichen Zelle eines weniger ausgereiften Phenotyps abstammen. Bei einer normalen Prostata bestehen PSA-produzierende Zellen aus Stammzellen in der Basalschicht. Die Komponenten, die zu einem hormonrefraktären Prostata-Karzinom führen, sind umgekehrt proportional zum Volumen der Erkrankung. Die Zeit bis zur Entwicklung einer hormonrefraktären Erkrankung ist stadium- und volumenabhängig. So leben Patienten mit positivem Knochenszintigramm durchschnittlich 40 Monate nach dem 1. PSA-Anstieg, bei negativem Knochenszintigramm 68 Monate (Testosteron im Kastrationsbereich). Es gibt eine ganze Reihe von Therapiemöglichkeiten: z. B. Antiandrogenentzug, Antiandrogengabe, Unterdrückung von Nebennierenhormonen, Kortikosteroide, Östrogene, Thalidomid, Strahlentherapie, Radioisotophtherapie, Bisphosphonate, Chemotherapie und experimentelle Therapien. Neue Therapien sind z. B. Impfstoffe, Medikamente, die das Immunsystem stimulieren, oder auch Endothelin-Antagonisten (z. B. Atrasentan). Es werden monoklonale Antikörper entwickelt (Anti-CTLA-4), Angiogenesehemmer (Thalidomid-Derivate) und neue chemotherapeutisch wirksame Medikamente.

Ketokonazol

von Dr. Mark Scholz

Obwohl in vielen Studien seit Jahren nachgewiesen werden konnte, dass Ketokonazol in der Behandlung des androgenunabhängigen Prostata-Karzinoms erfolgreich ist, kommt es weder in Amerika noch in Europa routinemäßig zum Einsatz. Ketokonazol ist ein Medikament, das eigentlich zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen zugelassen ist. Es blockt aber Testosteron über einen auf die Hoden und die Nebennieren gerichteten Stoffwechselweg. Es senkt DHEA-S und Androstendion, hat aber auch einen direkten nicht hormonalen krebszellabtötenden Effekt. Dr. Scholz berichtet von einem Patienten, der 1992 orchiektomiert wurde und zunächst Flutamid bekam (ein Antiandrogen). Der PSA-Nadir lag 12/95 bei 0,06 ng/ml. Nach einem langsamen PSA-Anstieg auf 0,37 ng/ml 05/97 Behandlungsbeginn mit Ketokonazol

und Hydrocortison 06/97. PSA-Abfall auf 0,021 ng/ml 01/98. Der PSA-Nadir lag 08/01 bei 0,016 ng/ml. Daraufhin wurde Ketokonazol abgesetzt. Der Patient war 04/05 immer noch ohne Therapie mit einem PSA von 0,12 ng/ml. Die Ergebnisse einer Ketokonazol-Behandlung sind besser, wenn man bei einem relativ niedrigen PSA-Wert beginnt zu behandeln. Kombinationen z. B. mit Taxotere, Adriamycin, Emycyt, Vinblastine sind möglich. Dr. Small hat eine Studie veröffentlicht, in der er Ketokonazol mit Leukine kombiniert. Insgesamt scheint Ketokonazol eine sehr effektive Therapie beim androgenunabhängigen Prostata-Karzinom zu sein, insbesondere dann, wenn es am Anfang eines androgenunabhängigen Prostata-Karzinoms eingesetzt wird. Wegen möglicher Nebenwirkungen (Leber, Haut, Magen-Darm-Trakt) und Interaktionen mit Medikamenten, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz und des Diabetes-Mellitus verabreicht werden, sowie auch Antihistaminika müssen die Patienten allerdings streng überwacht werden.

Unterstützende Maßnahmen für den Prostata-Karzinom-Patient

von Dr. Stephen B. Strum, MD.

Es gibt eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen, deren Beachtung Komplikationen im Rahmen der Diagnostik wie auch der Prostata-Therapie minimiert. So kann z. B. eine rektale Untersuchung vorsichtig durchgeführt werden, so dass sie nicht schmerzhaft ist. Die Gewebentnahme aus der Prostata kann so erfolgen, dass keine Schmerzen oder Blutungen auftreten, wenn ausreichend Lokalanästhetika gegeben werden und ein aktuelles Blutbild mit Gerinnungsstatus vorliegt (Cave: Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. Aspirin). Das Auftreten einer Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie ist in urologischen Zentren wesentlich geringer als in Kliniken, die diesen Eingriff weniger häufig durchführen. Eine länger als ein halbes Jahr bestehende Harninkontinenz kann z. B. durch Implantation eines künstlichen Schließmuskels behandelt werden. Nebenwirkungen der Androgenentzugstherapie (ADT) sind z. B. lästige Hitzewallungen, denen man durch Injektion von Depot Provera 300 – 400 mg i.m., mit Megace 20 mg 2 x am Tag, einem Östrogen-Pflaster oder auch Akkupunktur begegnen kann.

Eine Anämie unter Androgenentzug ist z. B. mit Erythropoetin (EPO) 10.000 – 40.000 E pro Woche behandelbar. Manchmal tritt auch ein Gedächtnisschwund auf. Präparate wie Gingko Biloba oder Aricept können helfen. Sollten lästige Miktionsbeschwerden auftreten, können Alphablocker aber auch Cernilton (ein Roggenpollenextrakt) Erleichterung bringen. Nachlassende Erektion und Libido können durch visuelle Stimulation, Medikamente wie Viagra oder Schwellkörperinjektionen und mechanisch (Vakuumpumpe) behandelt werden. Bei Gynäkomastie (schmerzhafte Schwellung des Brustdrüsenkörpers) sollten Aromatasehemmer (Arimidex oder Aromasin) wie auch Antiöstrogene, z. B. Tamoxifen 10 – 20mg am Tag, Erleichterung schaffen.

Die Chemotherapie kann zu einer gefährlichen Leukopenie führen. Insbesondere, wenn die Granulozyten im Differentialblutbild absolut unter 1.000 abfallen, besteht ein hohes Infektionsrisiko. Diese Komplikation ist relativ einfach durch Neupogen (G-CSF) oder Leukine (GM-CSF) zu beherrschen. Eine Neuropathie (Erkrankung der Nervenbahnen) entwickelt sich relativ oft im Rahmen einer Thalidomid-Behandlung, bei Taxan- und Platinverbindungen. 3 x 10 g L-Glutamine am Tag oder auch Acethyl-L-Carnitin 500 mg 4 x am Tag scheinen eine Neuropathie zu verhindern. Nagelveränderungen im Rahmen einer Taxotere-Therapie können vermieden werden, indem man die Fingerspitzen während der Infusion in Eis einpackt. Gelegentlich tritt erhöhter Tränenfluss durch Entzündung der Tränengänge nach Taxotere auf. Augenärzte können vorübergehend eine Silikon-Drainage implantieren, um dies zu vermeiden.

Durch einen intelligenten Einsatz von Medikamenten ist es oft möglich, zwei oder mehrere positive Wirkungen durch das gleiche Medikament zu erzielen. So steigert z. B. Pentoxifylline (= Trental) die Durchblutung, mindert aber zugleich entzündungsfördernde Cytokine, wie IL-1-Beta und IL-6. Actos wird in der Behandlung des Diabetes verwendet, führt aber auch zu einer Steigerung von PPAR-Gamma, das Prostata-Karzinom-Zellen abtötet. Vitamin D, Curcuma, Alpha-Blocker, Xeloda, 5-FU und Celebrex verbessern die Ergebnisse einer Strahlentherapie. Dies sind nur einige wenige Beispiele.

Leukine und Prostata-Karzinom

von Dr. Myers

Aus einer Arbeit von Eric Small (Clin. Ca. Res. 1999, PP 1738-1744) geht hervor, dass Leukine, eigentlich ein Medikament zur Therapie von chemotherapieinduzierten Blutbildveränderungen, auch eine direkte Wirkung gegen den Prostatakrebs hat. Eine intermittierende Leukingabe z. B. vier Tage „on“ und drei Tage „off“ führt zu einem sägezahnartigen PSA-Verlauf, aber insgesamt doch zu einem weiteren PSA-Anstieg. PSA-Schwankungen um ein Plateau – also eine Stabilisierung – lässt sich erreichen durch ein Therapieschema, das aus einer kontinuierlichen zunächst 14-tägigen Leukinegabe besteht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit drei Tagen „on“, vier Tagen „off“. Dr. Myers berichtet von Patienten, bei denen ein androgenunabhängiges, metastasierendes Prostata-Karzinom mit Knochenmetastasen diagnostiziert wurde, und die durch Leukine eine komplette Remission über mehrere Jahre erfuhren.

Leukine kann mit Ketokonazol kombiniert werden. Dosierung: 400 mg 3 x tgl. und Leukine 250 µg/m 14 Tage „on“, 14 Tage „off“. 78 % der Patienten hatten einen PSA-Abfall über 50 %. Auch eine Kombination mit Thalidomid ist möglich. Man vermutet eine Wirkung von Leukine über das Immunsystem durch Stimulation der dendritischen Zellen. Es liegen Studien vor, die belegen, dass Leukine auch beim Melanom, bei Brustkrebs, möglicherweise auch bei anderen Karzinomen wirkt. Insgesamt könnte Leukine vor allem verwendet werden, um die Ansprechrate einer Chemotherapie zu verbessern – bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen. Es erscheint möglich, die Dauer einer Remission nach Operation, Bestrahlung, Hormon- und Chemotherapie zu verlängern.

Die Behandlung und Vermeidung von Knochenmetastasen

von Dr. Mark Scholz

Es ist bekannt, dass das Prostata-Karzinom häufiger als andere Karzinome in das Knochen-system metastasiert. Wenn der Prostatakrebs den Knochen erreicht, scheint er aggressiver zu werden. Wenn es gelingt, eine Metastasierung zu verhindern oder zu verzögern, wird das krankheitsspezifische Überleben zunehmen. Auf das Knochen-system gerichtete Therapien sind z. B. „radioaktives Calcium“, neue Wachstumshemmer (Atrasentan) und Bisphosphonate z. B. Zometa und Aredia. „Radioaktives Calcium“ kann z. B. in Form von Strontium mit Adriamycin oder als Samarium mit Taxotere kombiniert werden. Atrasentan blockiert den Endothelinrezeptor. Durch die Gabe eines Bisphosphonates wie Zometa können skelettbezogene Ereignisse (SRE) reduziert werden. Dabei geht es vorwiegend um Frakturen, insbesondere Oberschenkelfrakturen. Entscheidend wichtig ist es, frühzeitig eine verminderte Knochen-dichte (Osteoporose oder Osteopenie) zu erkennen. In mehreren Studien wurde deutlich, dass die Dexamethode dem quantitativen CT unterlegen ist. Eine Studie von Smith im Cancer Vol 91, 2001 zeigt, dass die Dexamethode 5 % der von Osteoporose betroffenen Patienten, das Q-CT 63 % entdeckt. Ein sensibler Marker für den Knochenstoffwechsel ist Ppyrilinks D. Erhöhte Urinwerte deuten einen Knochenabbau an. Zum Ausgleich sind Calciumcitrat 500 mg 0-1-1 und andere Mineralien wie Magnesium, Bor und Fluorid sinnvoll, außerdem hat sich Vitamin

D (Rocaltrol mit einer Dosierung von 0,5 µg/Tag) in mehreren Studien als effektiv gegen Prostatakrebs erwiesen und ist bei der Osteoporoseprophylaxe und -therapie ähnlich potent wie Fosamax.

Auf Knochen gerichtete Therapien: Radiopharmazeutika

von Oliver Sartor, MD

Es gibt verschiedene Radiopharmazeutika, die sich nach intravenöser Gabe im Knochen anreichern, z. B. Strontium 89 und Samarium 153 EDTMP oder auch Radium 223. Strontium 89, ein Calciumhomolog, spürt Calciumablagerungen auf. Dr. Sartor präsentiert eine Studie aus dem Jahre 2004, die anschaulich belegt, dass durch Samarium-153-Gabe der Verbrauch von Schmerzmedikamenten bei Patienten mit fortgeschrittenem, in die Knochen metastasierten Prostata-Karzinom deutlich gesenkt werden kann. Allerdings zeigte sich auch zumindest vorübergehend eine geringgradige toxische Wirkung auf das Knochenmark. Interessant scheint der Ansatz in der Kombination von Strontium 89 und Doxorubicin im Sinne einer auf die Knochen gezielten konsolidierenden Therapie. Samarium kann auch mit Docetaxel kombiniert werden. In einer Studie von Widmark et al wurden Docetaxel 30 mg/m² pro Woche x 5, kombiniert mit Samarium 153. Fünf von sechs Patienten hatten einen PSA-Abfall über 50 %, vier von sechs hatten einen PSA-Abfall über 80 % mit einer Dauer > 6 Monate.

Die Zeit, in der ein Prostatakrebs eine lebensbedrohliche Erkrankung für jeden Mann darstellt, geht zu Ende

von Dr. Strum und Bill Blair

Zum Abschluss der Konferenz zeichnete Dr. Stephen Strum zusammen mit einem Patienten, Bill Blair, ein sehr optimistisches Zukunftsszenario. Er geht davon aus, dass heute schon das Prostata-Karzinom in allen Stadien heilbar ist. Allerdings sind verschiedene Untersuchungstechniken und auch Medikamente bisher nur in Studien zugänglich, oder in Amerika von der FDA noch nicht zugelassen. Dies betrifft z. B. die MR-Lymphographie mit Combixel: Sineren (USPIO). Mit dieser Untersuchungstechnik kann mit einer bisher nicht gekannten Sensitivität und Spezifität der Lymphknotenbefall bei Prostata-Karzinom nachgewiesen werden. Die Entwicklung eines Impfstoffs zur Stimulation der dendritischen Zellen (Provenge) dauert leider wesentlich länger als vermutet. Studien scheinen aber zu belegen, dass mit dieser Therapie die Prostatakrebspatienten wesentlich länger leben. Eine innovative Medikament, das bereits zur Behandlung des Brustkrebses in Amerika zugelassen ist, besteht in einer neuen Paclitaxel-Formulierung: Abraxane. Es hat u. a. den Vorteil, dass im Gegensatz zu Taxotere keine begleitende Medikation zur Vermeidung von allergischen Reaktionen erforderlich ist.

Dr. Strum und Bill Blair beendeten ihren Vortrag mit einem Aufruf an alle Anwesende, sich stärker politisch zu engagieren, damit die genannten Untersuchungstechniken wie auch alle neuen Medikamente mit nachgewiesener Wirkung gegen den Prostatakrebs möglichst umgehend in den klinisch-onkologischen Alltag zum Wohle der Patienten eingesetzt werden können.