

Bildgebende Diagnostik bei Prostatakarzinom

V. Zugar¹; A. Labanaris¹; D. Porres¹; R. Bauer²; J. Witt¹

¹Abteilung für Urologie und Kinderurologie, St. Antonius-Hospital Gronau; ²Urologische Klinik und Poliklinik der Universität München, Campus Grosshadern

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom, Bildgebung, Elastographie, MRT, HistoScanning

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes in der westlichen Welt. Da der Tumor nur in frühen Stadien geheilt werden kann und hier meist keine Beschwerden verursacht, kommt der Früherkennung eine entscheidende Bedeutung zu. Die Eckpfeiler der Früherkennung bestehen aus der digital rektalen Untersuchung der Prostata und der Bestimmung des PSA-Werts (prostata-spezifisches Antigen) im Blut. Bei Auffälligkeiten erfolgt meist eine sonographisch gesteuerte Biopsie der Prostata. Da ein Karzinom im gewöhnlichen Ultraschall nicht sicher darstellbar ist, erfolgt die Biopsie nach einem bestimmten Schema (z.B. 8-fach, 10-fach oder mehr Biopsien). Große Studien konnten jedoch zeigen, dass auch bei systematischen

Biopsien bis zu 35% der Prostatakarzinome übersehen werden. Der Diagnostik des Prostatakarzinoms kommt wegen seiner hohen Inzidenz und den verbesserten stadienadaptierten Therapiemöglichkeiten eine große Bedeutung zu. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten kommt bildgebenden Verfahren in der Diagnostik des Primärherds in der Prostata und dessen Ausdehnung derzeit aufgrund der eingeschränkter Diskriminierung von gesunden Gewebsstrukturen nur eine untergeordnete Rolle zu. Die Entwicklung neuer Verfahren könnte zukünftig verbesserte Optionen eröffnen.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über klinische Indikationen zu unterschiedlichen bildgebenden Verfahren in der Prostatakarzinomdiagnostik und berichtet über neuen bzw. aktuellen Techniken (Elastographie, Spektroskopie, PET-CT, Hochfeld-MRT und die dynamische kontrastverstärkte MRT der Prostata, HistoScanning)

Keywords

Prostate cancer, detection, elastography, conventional and functional MRI, HistoScanning

Summary

Prostate cancer is the most common malignant tumour of men in the West world. Early detection of this disease is important, since its mostly asymptomatic and it can be only cured in its early stages. The cornerstone of early detection is based on digital rectal examination and assessment of PSA-values. In cases of abnormal features, a transrectal ultrasound assisted core biopsy is performed. Since the accuracy of transrectal ultrasound is not high, various systematic core biopsy schemas are performed (8 core, 10 core, or more). Large series have exhibited that systematic biopsies of the prostate miss approximately 35% of prostate cancer. With the development of new methods, new horizons have opened in the detection of prostate cancer. The aim of this article is to review the clinical indications and applications of these various new techniques (elastography, PET-CT, conventional and functional MRI and HistoScanning) in their assistance in early diagnosis of prostate cancer.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. V. Zugar
Oberarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie
Prostatazentrum Nordwest
St. Antonius-Hospital
Möllenweg 22
48599 Gronau
Tel.: 0 25 62 / 9 15 71 14
Fax : 0 25 62 / 9 15 21 05
E-Mail: zugar@st-antoniushospital.de

Radiological diagnostics in Prostate cancer Onkologische Welt 2011; 2: 127–133

Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes und die zweithäufigste Todesursache unter den malignen Erkrankungen bei Männern in den meisten Industrienationen. Sowohl in den Niedrig- wie auch in den Hochrisikopopulationen der Welt steigt die Inzidenz deutlich an. Bei steigender Lebenserwartung und einer Verschiebung der Bevölkerungspyramide in

den älteren Anteil nimmt damit die Problematik des Prostatakarzinoms zu.

Durch die Einführung der PSA-Bestimmung zeigt sich ein deutlicher Wechsel des Karzinomprofils. Die heutzutage diagnostizierten Karzinome sind zumeist nicht palpabel, haben niedrigere PSA-Werte, sind überwiegend organbegrenzt und mit kleinerem Tumolvolumen. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakrebses ist ebenfalls deut-

lich gesunken. Die Bildgebung hat beim Prostatakarzinom sowohl in der Diagnostik als auch im Staging seinen festen Stellenwert. Die aktuellen Leitlinien (EAU 2009, interdisziplinäre S3 Konsultationsleitlinie DGU 2009) weisen den bildgebenden Verfahren, insbesondere TRUS und MRT, in der Diagnostik des klinischen Tumorstadiums nach der DRU einen ergänzenden Charakter zu.

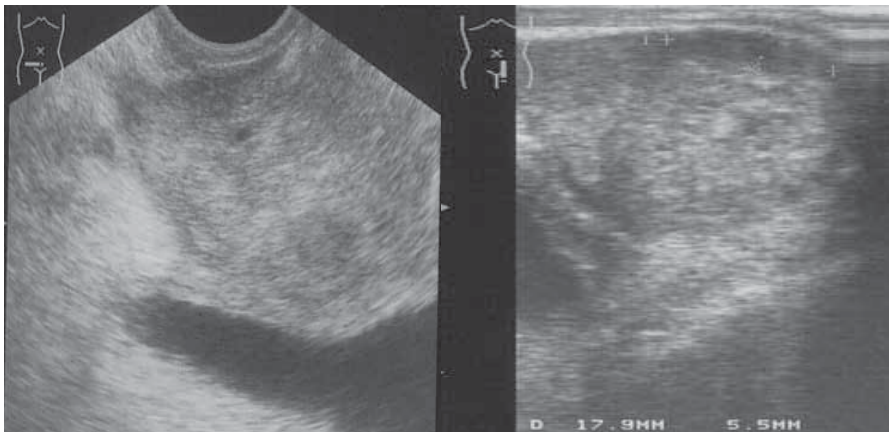


Abb. 1 Transrektaler Ultraschall mit echoarmen Arealen und damit fragliches Prostatakarzinom

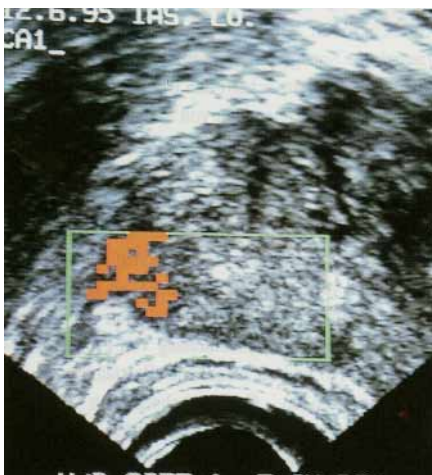


Abb. 2 Hyperperfundiertes Prostatakarzinom-Areal objektivierbar durch farbkodierte Power-Doppler-Sonographie

In der Ausbreitungsdiagnostik hat das Knochenszintigramm bei PSA-Werten >10–20ng/ml, Gleason Score >7 und klinischer Symptomatik ein hohes Evidenzlevel mit entsprechendem hohem Empfehlungsgrad zur Anwendung. MRT, CT und andere Verfahren wie z.B. Colin-PET CT gelten jedoch ebenfalls nur als ergänzende Verfahren mit erheblich geringerer Wertigkeit. Aber auch beim PSA-Rezidiv nach erfolgter radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bzw. im Rahmen eines Active Surveillance und in der Therapieüberwachung von metastasierten Patienten ist die Bildgebung ein wesentlicher Teil des klinischen Alltags.

Alle Bemühungen in der Karzinomdiagnostik zielen darauf ab, lokal begrenzte Tu-

more bei asymptomatischen Männern mit einer Lebenserwartung von zumindest 10–15 Jahren zu entdecken. Die Untersuchung der Prostata mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls (TRUS) ist zwar wenig aufwändig, die anfängliche Erwartung, dass mit Hilfe des TRUS durch Darstellung von echoarmen Arealen in der Prostata die Früherkennung von lokalisierten Prostatakarzinomen gesteigert werden kann, hat sich jedoch nicht bestätigt (1).

Sämtliche bildgebenden Untersuchungsverfahren unterliegen einem ständigen Entwicklungsprozess. So haben sich die Möglichkeiten der bildgebenden Methoden in vielerlei Hinsicht in den vergangenen Jahren deutlich weiter entwickelt. Eine Verbesserung, insbesondere des lokalen Tumorstadiums, ist hiermit jedoch nicht zwingend verbunden.

Die in der Diagnostik des Prostatakarzinoms meist genutzten klinischen Untersuchungsmethoden Tastbefund und transrektaler Ultraschall (TRUS) sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft in einer Unterscheidung zwischen bösartigen oder gutartigen Gewebe nicht ausreichend. Mit Hilfe des TRUS ist es aber möglich unter Sicht praktisch jedes Areal der Prostata gezielt zu biopsieren. Das gravierende Problem der visuellen TRUS-Beurteilung ist die mangelnde Spezifität, insbesondere bei geringer Erfahrung mit der Methode.

Ziel diese Arbeit ist die Darstellung zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren mit ihrem Stellenwert in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Der Beitrag soll insbesondere neue Techniken zur Detektion des Prostatakarzinoms beschreiben.

Ultraschallverfahren

TRUS

Die Prostasonographie ist das bildgebende Verfahren der ersten Wahl in der Abklärung von Prostataerkrankungen. Die Wertigkeit der konventionellen transrektalen B-Bild-Sonographie wird kontrovers diskutiert. Die transrektale Ultraschalluntersuchung (▶Abb. 1) eignet sich gut zur Volumenbestimmung der Prostata, ebenso kann der Adenomanteil gut von der peri-

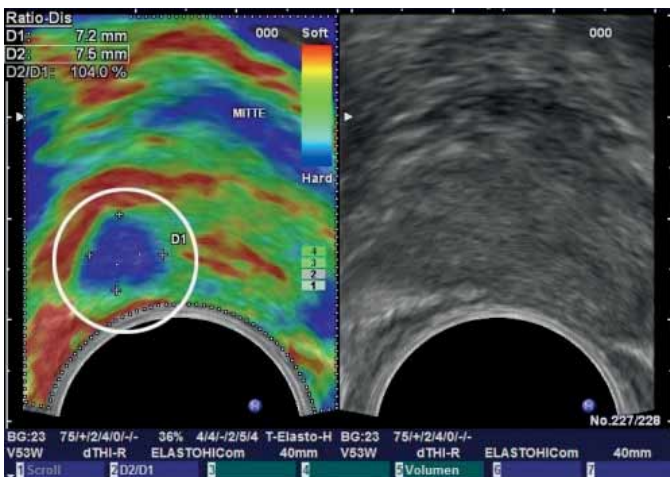


Abb. 3 Blau markierte Elastographie-Befund vereinbar mit dem Bild eines Prostatakarzinoms.

pheren Zone abgegrenzt werden. Verkalkungen und Prostatasteine und zystische Veränderungen lassen sich gut darstellen, auch eignet sich das Verfahren zur Darstellung eines Mittellappens, besonders in der longitudinalen Untersuchungsebene.

In der Diskriminierung zwischen benignen und malignen Gewebsstrukturen kommt dem TRUS nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Echoarme Areale können hinweisgebend für Karzinome sein, Spezifität und Sensitivität sind jedoch gering (2).

Farbkodierte Power-Dopplersonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie, Power-Dopplersonographie nativ und mit Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln (Echosignalverstärker) haben neue Möglichkeiten zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eröffnet, bzw. bieten wertvolle Information sowohl in der präoperativen Abklärung als auch in der therapeutischen Verlaufskontrolle.

Ein mögliches Hilfsinstrument zur Detektion eines Prostatakarzinoms ist die farbkodierte Power-Dopplersonographie (►Abb. 2). Dabei können Areale mit verstärkter Durchblutung oder veränderter Gefäßarchitektur dargestellt und biopsiert werden. Durch zusätzliche Applikation eines Ultraschallkontrastmittels im Sinne eines Echosignalverstärkers kann die Früherkennung des Prostatakarzinoms verbessert werden (2, 3). Hierdurch ist im Gegensatz zu anderen Ultraschallsonden die zielgenaue Punktion verdächtiger Prostatabezirke möglich. Sind im Schwarz-Weiß-Bild keine Bezirke auffällig, kann durch die farbkodierte Power-Doppler-Technik und zusätzliche Gabe eines Ultraschallkontrastmittels die Erkennungsrate krebsverdächtiger Bezirke erhöht werden (3).

Die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln mit neuen Ultraschalltechnologien (z. B. "B-Bild-Harmonic-Sonographie") scheint eine weitere Verbesserung des diagnostischen Potenzials zu ermöglichen. Weiterführende Studien sind jedoch notwendig, um den eindeutigen klinischen Stellenwert der kontrastmittelverstärkten Sonographie zu evaluieren. Limitierend bei der Anwendung von Ultra-

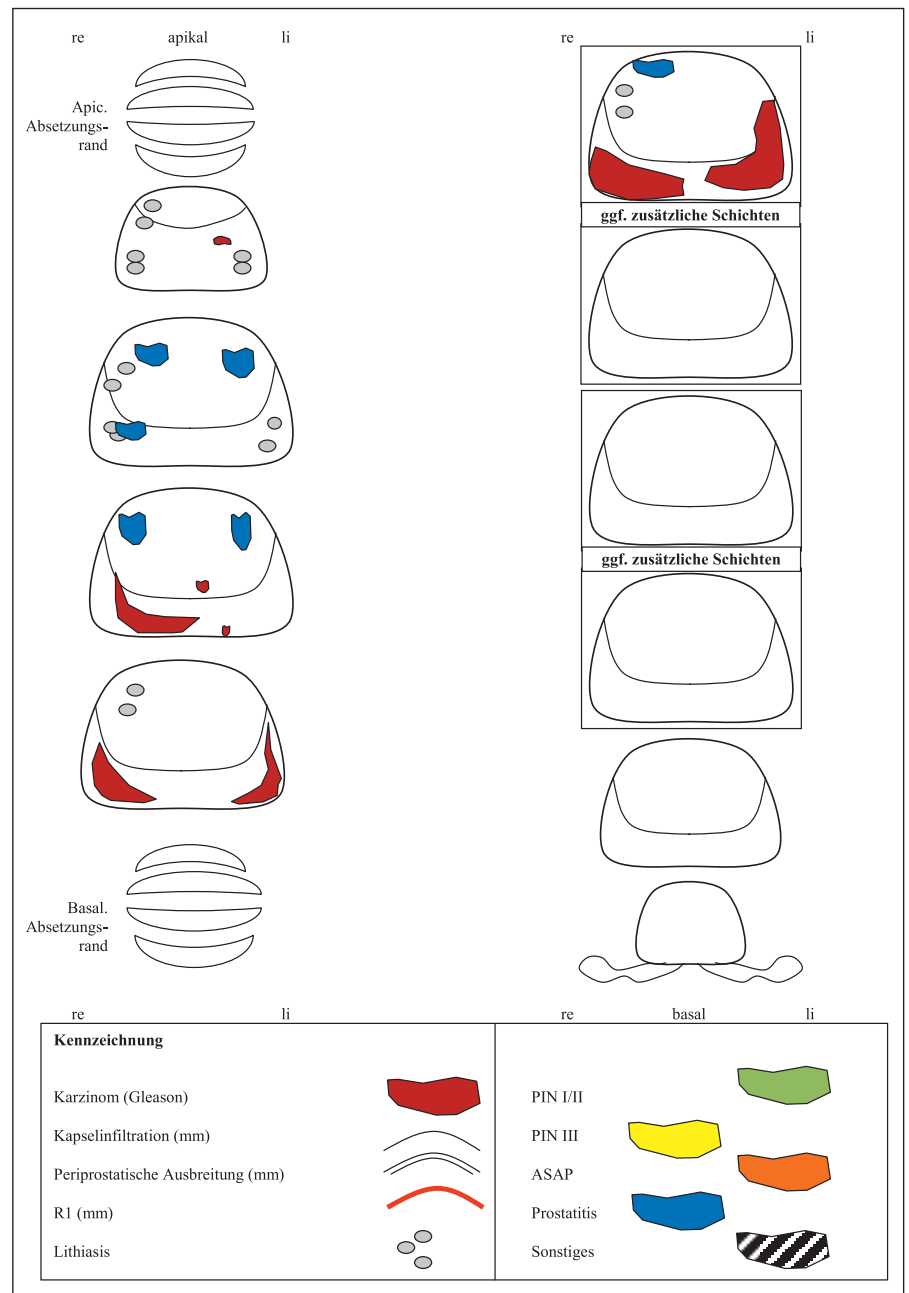


Abb. 4 Exemplarisches Beispiel einer Auswertung des histologischen Befundes des Prostatakarzinoms im Vergleich zum Histo-Scanning.

schallkontrastmitteln sind die relativ hohen Kosten, der erhöhte Untersuchungsaufwand und das kurze Zeitfenster in der die Untersuchung nach Gabe des Kontrastmittels durchgeführt werden kann.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der positiven Biopsieraten ist die Auswertung der Ultraschallbilder mit Hilfe eines Computers, des sogenannten C-TRUS (3). Um die diagnostische Treff-

sicherheit des TRUS zu erhöhen, wurde eine computergestützte Auswertung des Ultraschallsignals (C-TRUS/ANNA) entwickelt und an Hand von radikalen Prostatektomiepräparaten überprüft. Die C-TRUS-Auswertung basiert auf subvisuellen graustufendifferenten Bildinformationen. Eine deutsche Studie berichtet über gezielte Biopsien vom C-TRUS als verdächtig markierten Arealen. Bei 66 (50%) der

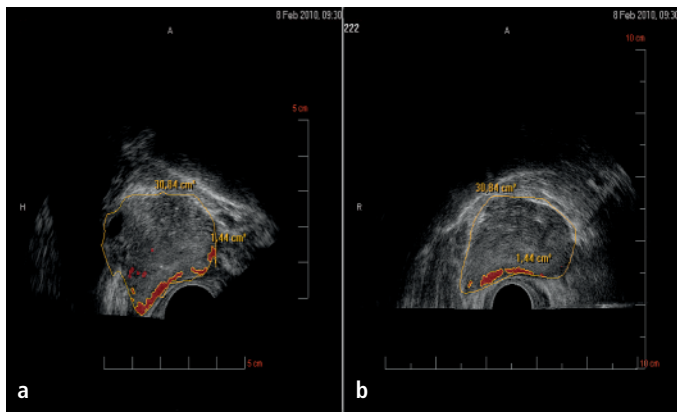


Abb. 5
HistoScanning
a) sagittale Schnitt-
ebene
b) transversale
Schnittebene
Rot markierte
suspekte Areale
objektivierbar durch
Histo-Scanning.

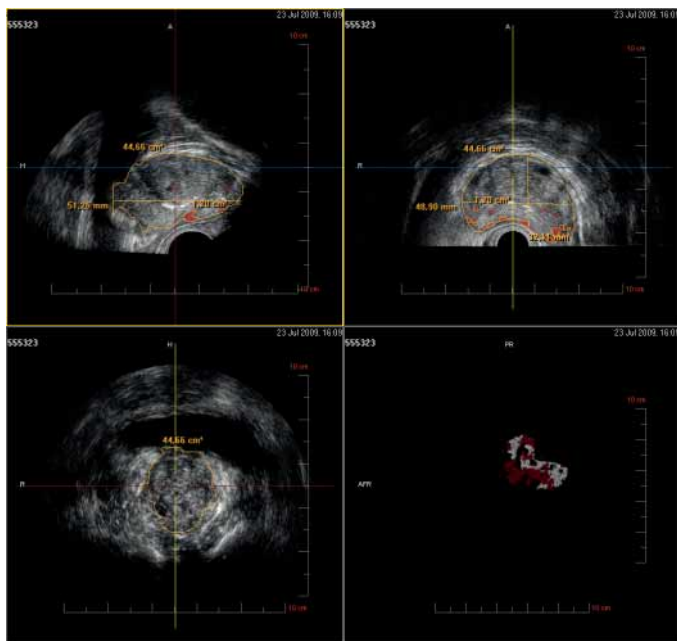


Abb. 6
Rot markierte
suspekte Areale
objektivierbar durch
Histo-Scanning.

HistoScanning™

HistoScanning™ ist eine Methode, die computerunterstützt die Rohdaten einer konventionellen rektalen Ultraschalluntersuchung auswertet (►Abb. 4–6). Hierdurch kann eine genauere Unterscheidung, Visualisierung und Größenbestimmung von verändertem Prostatagewebe, vor allem bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom erfolgen. Basierend auf rechnergestützten Auswertungen von Unterschieden im Ultraschallverhalten von Karzinomgewebe im Gegensatz zu benignen Gewebe (9, 10) werden „karzinomähnliche“ Ultraschallmuster farblich markiert. Vorteil hierbei ist die Untersucherunabhängigkeit der Methodik.

Bei einer Untersuchungsdauer von rund 15 Minuten liegt die eigentliche computer-gestützte Auswertung direkt im Anschluss an die Untersuchung vor. Im Falle eines vorliegenden Prostatakrebses können die Tumorgröße, die Anzahl der Tumorareale und die Lokalisation in der Prostata-drüse mit hoher Treffsicherheit bestimmt werden (9, 10). Hierdurch ist eine gezielte Prostata-biopsie möglich. Zudem bietet dieses Ver-fahren bei gesichertem Prostatakrebs eine bessere Planung einer lokalen Therapie.

Ähnlich der Elastographie kann ein im HistoScanning™ ein auffälliger Befund zielgerichtet biopsiert werden. Somit erhöht sich bei Biopsie die Wahrscheinlich-keit, die tumorverdächtigen Areale zu tref-fen. Folgebiopsien können damit vermin-dert werden. Die lokale Tumorausdehnung kann besser beurteilt werden und damit das weitere therapeutische Vorgehen (z.B. Schonung der neurovaskulären Struktu-ren) beeinflussen. Weitere randomisierte Studien sind jedoch erforderlich um diese Methode zu validieren.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist ein mögliches Instrument zur Bestimmung der Ausdehnung des Lokalbe-fundes. Mit der 3T Magnetresonanztomo-graphie (MRT) kann neuerdings eine Ver-besserung bei der Diagnostik des Prostata-karzinoms erreicht werden. Um eine aus-reichende Auflösung zur erzielen wird übli-

132 Männer konnte durch die C-TRUS gezielte Biopsie ein Prostatakarzinom fest-gestellt werden. In dieser Gruppe von 66 Männer lag die mediane Rate an vorher-gegangenen Biopsiesitzungen bei 2 und die Anzahl der einzelnen Stanzten bei 12 (2, 3).

Elastographie

Bei der Elastographie (►Abb. 3) werden Bilder auf Basis unterschiedlicher Dichte-grade des Gewebes erstellt. Bei diesem Ul-traschallverfahren wird die Prostata durch die transrektale Ultraschallsonde mit saf-ten, rhythmischen und schnellen Druck-bewegungen komprimiert und dekomprimiert. Tumorgewebe ist im Vergleich zu

normalem Prostatagewebe härter und lässt sich daher weniger leicht komprimieren (4). Dieses Phänomen wird vom Ultra-schallgerät verarbeitet und farbkodiert dar-gestellt. Harte, und somit krebverdächtige Areale, werden farbkodiert, z.B. blau dar-gestellt. Solche Areale können unter lokaler Betäubung gezielt biopsiert werden. Die genaue Lokalisation erhöht die Treffsicher-heit der Biopsie. Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Tumor elastographiegesteuert zu treffen, gegen-über der randomisierten Biopsie zirka drei-mal höher ist (5). Weiter konnte gezeigt werden, dass Prostatakarzinome in 72–93% der Fälle mittels Elastographie erkannt werden (6–8). Nachteilig ist die unter-sucherabhängige Kompressionsbewegung.

cherweise, insbesondere bei 1,5 Tesla Geräten, die Anwendung einer endorektalen Spule gefordert. Durch diese Bildgebungstechnik kann auffälliges Gewebe lokalisiert werden; zudem können die Informationen ergänzend zum Tastbefund mit in das klinische Tumorstadium einfließen. Die Empfindlichkeit des Tumornachweises kann im Vergleich und besonders in Kombination zum TRUS oder zur rektalen Tastuntersuchung allein, möglicherweise gesteigert werden.

Konventionelles endorektales MRI (e-MRI, e-kMRT)

Das MRT deckt morphologische Informationen auf, indem T1- und T2-gewichtete Bilder mit oder ohne einer endorektalen Spirale auf. Die Prostata zeigt eine einheitliche Zwischensignalintensität bei T1-gewichteter Darstellung, obwohl die Zonalanatomie nicht klar identifiziert werden kann. Somit werden T1-gewichtete axiale Bilder von der Beckenregion hauptsächlich für die Darstellung von Lymphknoten, Knochenmetastasen und starker Drüsenblutung genutzt (11).

T2-gewichtete Bilder in axialer, sagittaler und koronarer Ebene demonstrieren einen (hohen) Anstieg der Signalintensität in der peripheren, und im Kontrast eine schwache Signalintensität in der zentralen und Übergangzone (►Abb. 8). Für die Tumorerkenkung werden T2-gewichtete Bilder für die Lokalisation genutzt. Auf T2-gewichteten MR-Bildern wird am häufigsten die abfallende (niedrige) Signalintensität bei Prostatakarzinom in der normalen peripheren Zone gezeigt (12). Allerdings kann die niedrige Signalintensität in der peripheren Zone auch durch Blutungen, Prostatitis, hyperplastische Knötchen oder Folgen von Bestrahlung oder hormoneller Behandlung hervorgerufen sein (13).

Die Diagnosekriterien für extrakapsuläre Ausdehnung sind Verödung des rektoprostatistischen Winkels, Unregelmäßigkeiten der Prostatakontur, Asymmetrie der neurovaskulären Strukturen und angrenzende Tumorsignalintensität im periprostatistischen Fettgewebe. Diagnosekriterien für Samenblaseninvasion beinhalteten signalarme Läsionen in der Samenblase

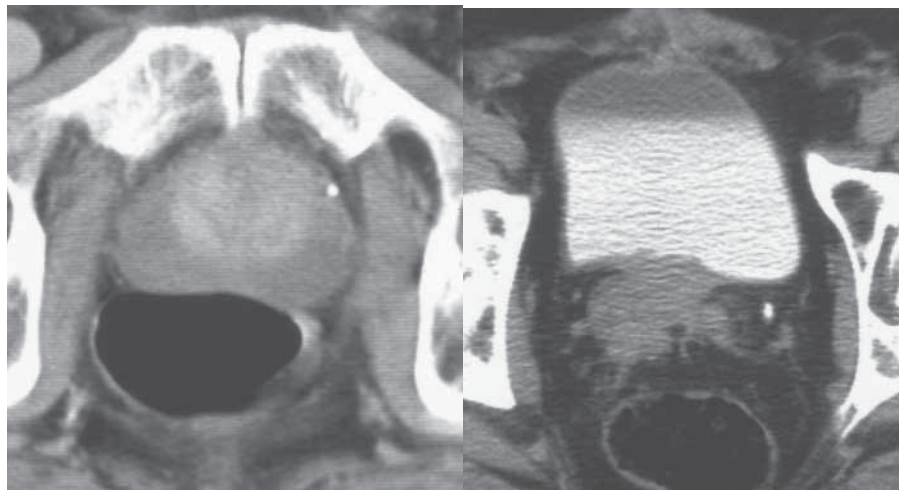


Abb. 7 Computertomographie (CT Prostata) – fraglich suspektere Areale der Prostata mit möglichen Karzinominfiltrationen in der Harnblase

oder direkte Extension der intensitätsarmen Masse von der Prostata bis zur Samenblase.

Funktionelles e-MRI (e-fMRT)

Derzeit beinhaltet ein e-fMRI die dynamisch kontrastmittelangereicherte e-MRI (e-dkMRI), die Diffusions-gewichtete Darstellungen e-MRT (e-DWI) und Spektroskopie. Das e-dkMRI ermöglicht die Beurteilung einer Tumorangio-genese. Es ist bekannt, dass die Anzahl der Gefäße im karzinomatösen

Gewebe ansteigt und Tumorgefäße eine höhere Permeabilität haben (13). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass kontrastmittelangereicherte Parameter, solche wie Übergangszeit, Blutfluss, Permeabilitäts-oberfläche und interstitielles Volumen in kanzerösem Gewebe signifikant höher ist als in normalem Gewebe und deshalb Differenzierungen zwischen benignem und malignem Gewebe ermöglicht (14–17). Schnellen Darstellungstechniken, wie „gradient-echo“ Sequenzen, ist es möglich das gesamte Volumen der Prostata innerhalb weniger Sekunden zu erfassen.

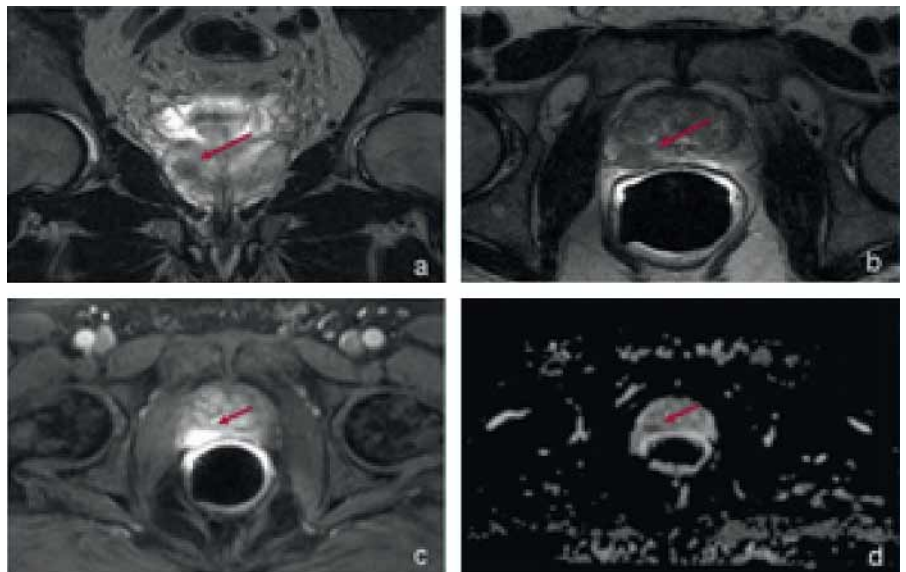


Abb. 8 Magnetresonanztomographie (MRT) a-b) Koronare und axiale T2-Sequenzen zeigen eine signalarme Region in der normalerweise signalreichen peripheren Zone c) Axiale T2-Sequenz zeigt eine suspektere Kontrastmittelanreicherung d) Axiale T2-DWI-Sequenz zeigt eine eingeschränkte Diffusion

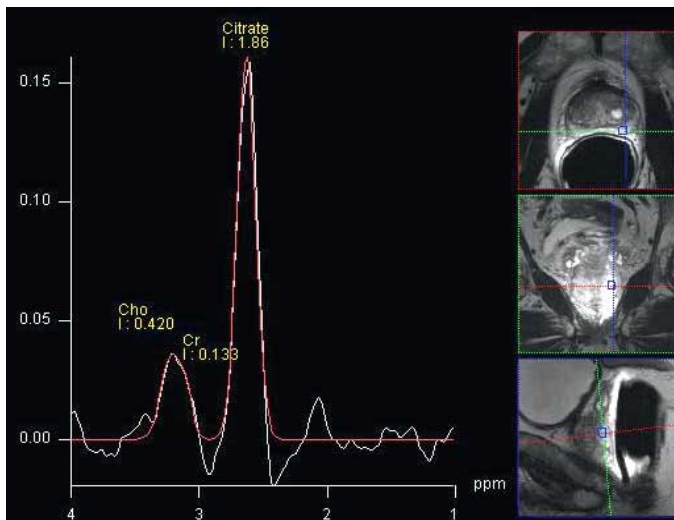


Abb. 9
Ein typisches Frequenzmuster einer MR-Spektroskopie bei der Prostatauntersuchung.



Abb. 10
Cholin PET/CT – suspektes Areal in der Prostata durch Anreicherung des radio-aktiven Stoffes (Cholin)

Engelbrecht et al. (18) und Kim et al. (19) zeigten den Nutzen der Angabe der relativen Höchstanreicherung, „wash-in“ und „wash-out“ Rate für Karzinomdetektion und Lokalisation. Jedoch existiert noch keine Übereinstimmung in punkto Akquisitionsprotokoll und optimalen Infusionsparameter, um die Tumore von normalem Gewebe zu unterscheiden; daher sind weitere Studien nötig um den klinischen Wert dieser Technik zu erfassen.

Die Technik ist durch räumlich begrenzte Auflösung eingeschränkt und das potenzielle Risiko von Darstellungsverzerrung von einer Blutung vor der Biopsie, resultierend in magnetischer Ungleichmäßigkeit. Daher muss die DWI in weiteren klinischen Studien evaluiert werden.

MR-Spektroskopie

Ein weiteres interessantes und entwicklungsfähiges Verfahren ist die MR-Spektroskopie (►Abb. 9). Bislang war der Einsatz der MR-Spektroskopie in der Medizin auf Messungen von Gewebeproben oder von großen Organen beschränkt. Erst in den vergangenen Jahren konnte die Technik der MR-Spektroskopie so verbessert werden, dass nichtinvasiv auch kleine Organe wie die Prostata in allen drei Raumrichtungen (3D) mit hoher räumlicher Auflösung (<1 mm) untersucht werden können.

Die gesunde Prostata bildet Citrat. Bei Prostataerkrankungen sinkt der Citratgehalt des Gewebes ab. Bösartige Prostata-tumoren führen zusätzlich durch die Zell-

vermehrung zu einer Erhöhung von Cholin, einem Bestandteil der Zellmembran. Citrat und Cholin lassen sich mit der MR-Spektroskopie (MRS) messen. Mit der 3D-MRS wird die gesamte Prostata in kleine Volumenelemente von <1 mm unterteilt und in jedem Volumenelement Citrat und Cholin bestimmt. Bösartige Tumoren können anhand einer Erniedrigung von Citrat und einer Erhöhung von Cholin mit der 3D-MRS erkannt werden. Das Absinken des Citratgehalts und der Anstieg des Cholingehalts in der Prostata lassen sich in der Spektroskopie, die auf der Analyse unterschiedlicher Resonanzfrequenzen beruht, gut erkennen. Sie verbindet eine gute räumliche Auflösung des Organs mit der Möglichkeit, Einblicke in die Gewebeszusammensetzung zu erzielen (20).

Cholin-PET/CT

In der lokalen Tumordiagnostik, besonders aber in der Ausbreitungsdiagnostik bezüglich regionären Lymphknoten und Knöchensystem kommt neuerdings ein Verfahren zum Einsatz das die Schnittbild-Diagnostik mit der Visualisierung von Stoffwechselvorgängen verknüpft: Die Cholin-PET/CT steht für Positronen-Emissionstomographie und CT für Computer-Tomographie (►Abb. 7). Die PET-CT ist eine Kombination aus beiden Techniken (►Abb. 10).

Durch das Erstellen von Fusionsbildern wird möglicherweise eine präzisere Informationen zur Lokalisierung von Tumoren ermöglicht. Die Positronen-Emissionstomographie macht Stoffwechselprozesse von Tumorzellen sichtbar. Der veränderte Stoffwechsel von Karzinomzellen lässt sich sichtbar machen, indem der Patient ein schwach radioaktiv angereichertes Zuckerderivat verabreicht bekommt. Dieses reichert sich vermehrt in den aktiven Krebszellen an und gibt Strahlung ab. So erscheinen die Tumore auf dem PET-Bild als leuchtende Punkte und können von den gesunden Geweben abgegrenzt werden.

Beim Nachweis von Prostatakarzinomzellen wird der schon beschriebene Tumormarker Cholin verwendet. Als radioaktiv markierter Stoff (als C11-Cholin, in Verbindung mit einem radioaktiven Kohlenwasserstoff) wird er intravenös appliziert.

Fazit für die Praxis

Neue und innovative bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms gewinnen immer mehr an Bedeutung. Eine verbesserte Bildgebung bei Diagnosestellung und in der Stadieneinteilung kann zu einer erheblichen Verbesserung bei den Therapieentscheidungen und der Behandlungsplanung führen. Welche Verfahren dauerhaft in den klinischen Alltag Eingang finden werden, ist derzeit noch unklar. Weitere Studien müssen die Wertigkeit der einzelnen Verfahren belegen. Derzeit erscheinen HistoScanning™ als Ultraschallverfahren, endorektale 3 Tesla MRT und Cholin-PET/CT als aussichtsreichste Kandidaten für eine verbesserte Diagnostik.

Durch die Fusion von konventioneller CT-Schnittbildtechnik und PET können die stoffwechselaktiven Areale exakt lokalisiert werden kann. Auch kleine Karzinomherde lassen sich auf diese Weise nachweisen.

Präliminäre Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom, BPH und fokaler chronischer Prostatitis schwierig ist (21). Cholin- oder Azetat-basierende PET/CT-Untersuchungen sind bisher nicht ausreichend validierte bildgebende Verfahren bei Diagnose und Staging des Prostatakarzinoms. Deswegen sollten diese Untersuchungen außerhalb

von Studien nur in ausgewählten Einzelfällen angewendet werden, auch in Bezug auf Patienten mit einem biochemischen Rezidiv (20).

Literatur

1. Flanigan RC et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1506–1509.
2. Loch T. Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 2004; 43(11): 1377–1384.
3. Loch T. Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: detection of cancer in patients with multiple negative systematic random biopsies. *World J Urol* 2007; 25(4): 375–380.
4. Pallwein L et al. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2007; 17(9): 2278–2285.
5. Krouskop TA et al. Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular features-implications for mammography and elastography. *Ultrason Imaging* 2003; 25(3): 162–170.
6. Pallwein L et al. Sonoelastography of the prostate: comparison with systematic biopsy findings in 492 patients. *Eur J Radiol* 2008; 65(2): 304–310.
7. Sumura M et al. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. *Int J Urol* 2007; 14(9): 811–816.
8. Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 2006; 13(12): 1514–1518.
9. Braeckman J et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU International* 2008; 101(3): 293–298.
10. Braeckmann J et al. The ability of Prostate HistoScanning to identify low volume prostate cancer tumour foci. Accepted for publication at the ESR 2008 annual scientific meeting. March 26–28, 2008. Milan, Italy.
11. Aigner F et al. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J Urol* 2007; 25(4): 351–359.
12. Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Urol Radiol* 1990; 12: 109–114.
13. Ikonen S et al. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol* 2001; 42: 70–73.
14. Brix G et al. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 621–628.
15. Buckley DL et al. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast enhanced T1-weighted MR imaging – initial experience. *Radiology* 2004; 233: 709–715.
16. Hawighorst H et al. Pharmacokinetic MRI for assessment of malignant glioma response to stereotactic radiotherapy: initial results. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 783–788.
17. Hofmann U MV et al. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR-mammography. *Magn Reson Med* 1995; 33: 506–514.
18. Engelbrecht MR et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229(1): 248–254.
19. Kim JK et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 639–646.
20. Seitz M et al. Imaging procedures to diagnose prostate cancer. *Urologe A* 2007; 46(10): W1435–W1446.
21. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. PET and PET/CT in relapsing prostate carcinoma. *Urologe A* 2006; 45(10): 1240, 1242–4, 1246–8, 1250.

Highlights von der Jahresversammlung der European Association of Urology

Neue Entwicklungen bei urologischen Karzinomen im Fokus

Mehr als 15 000 Urologen besuchten den Jahreskongress der EAU in Wien. Erfahrungsgemäß nehmen die urologischen Tumore – insbesondere das Prostatakarzinom – einen breiten Raum ein. Gerade beim Prostatakarzinom gibt es einige medikamentöse Neuentwicklungen, die wie Cabazitaxel bereits zugelassen sind oder wie Padeliporfin noch in den Studien überprüft werden. Aber auch bei den anderen Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom und dem Urothelkarzinom gibt es interessante Neuentwicklungen.

Der erste Preis des „Residents-in-Urology Award 2011“ für den besten Abstract gewann eine belgische Arbeitsgruppe aus Leuven (►Kasten „Resident in Urology Award“)

Wie machen wir es richtig?

Ebenso wie die Pharmakotherapie befinden sich auch die chirurgischen Interventionen

beim Nierenzellkarzinom in einer Evolutionsphase. Hier hat sich die partielle Nephrektomie neben der Radikaloperation als Standard durchgesetzt. Aber wie soll die Operation erfolgen – offen, laparoskopisch oder Roboter-assistiert? Dieser Fragestellung stellten sich mehrere Experten im der finalen Plenarsitzung im Rahmen der EAU. Der innovativste Ansatz kam aus Deutschland. Prof. **Michael Stöckle**, Homburg, plädierte für den Einsatz des Roboters bei der Nierenresektion. „Wir können den Blutverlust minimieren sowie Schmerzen deutlich reduzieren“. Er favorisierte die Nierenteilresektion. Nach seiner Ansicht steht der durch die radikale Nierenoperation herbeigeführte Verlust an Nierenfunktion in keinem Verhältnis zum unterschiedlichen Erfolg beider Operationsmethoden. Er räumte ein, dass die Roboter-assistierte Operation eine Lernkurve verlangt, dann aber sehr sicher und gut beherrschbar wäre.

Resident in Urology Award

Grundlagenforschung Nierenzellkarzinom

Für ihre Grundlagenforschung zum Nierenzellkarzinom erhielt eine belgische Arbeitsgruppe aus Leuven um J. Berkers den erste Preis des „Residents-in-Urology Award 2011“. Sie untersuchten die Zusammenhänge zwischen der MicroRNA-141-Expression und dem Ansprechen auf Sunitinib (1).

Sunitinib ist die erste zielgerichtete Substanz beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und die Ansprechrate auf die Substanz betrug in den klinischen Studien etwa 40%. Gesucht werden auch hier Marker, die darüber Auskunft geben können, ob der Patient darauf anspricht.

Beim Menschen kennt man inzwischen mehr als 500 MicroRNAs, wovon jede die Aktivität mehrerer Gene beeinflusst. MicroRNA-141 ist bei verschiedenen Tumoren mit der Proliferation und Invasion des Malignoms assoziiert. Bei der Untersuchung von Gewebeproben von 20 Patienten, die mit Sunitinib zwischen 2006 und 2010 behandelt wurden, zeigte sich, dass die Expression der MicroRNA-141 bei schlechten Respondern signifikant niedriger war ($p = 0,0098$) (►Abb. 1). Als schlechte Responder wurden Patienten einge-

stuft, die innerhalb von 6 Monaten eine Progression der Erkrankung erlitten. Dieser Zusammenhang zwischen der Herunterregulierung der MicroRNA sollte nun noch in größeren

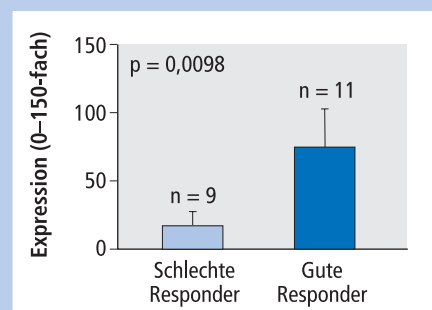
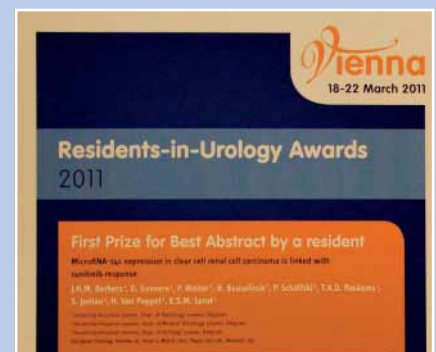


Abb. 1 Expression von MicroRNA-141 bei Patienten mit einem mRCC in Abhängigkeit von einer guten und schlechten Response auf die Therapie mit Sunitinib.



Präsentation der Wissenschaftspreise – der 1. Preis ging nach Belgien (Foto: P. Henning, Stuttgart)

Studien validiert werden, könnte aber zukünftig nach Einschätzung der Fachleute ein wichtiger Hinweis sein.

Bettina Reich, Hamburg

Literatur

1. Berkers JHM et al. MicroRNA-141 expression in clear cell renal cell carcinoma is linked with sunitinib response. EAU 2011, Abstract 740.

Neue Zweitlinientherapie beim mHRPC

Pünktlich zum EAU-Kongress kam die Zulassung von Cabazitaxel (Jevtana®) in Kombination mit Prednison zur Zweitlinientherapie beim metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinom (mHRPC): Damit konnte das Gesamtüberleben von Patienten mit mHRPC, die unter Docetaxel progredient sind, signifikant verlängert werden, so Prof. **Stephane Oudard**, Paris/Frankreich. Basis für die Zulassung war die TROPIC-Studie. In dieser multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 755 Patienten kam es unter Cabazitaxel zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des primären Endpunkts Gesamtüberlebens im Vergleich zu Mitoxantron (1).

Das mediane Gesamtüberleben lag im Cabazitaxel-Arm bei 15,1 Monate im Vergleich zu 12,7 Monaten im Mitoxantron-Arm (HR 0,70 95% CI: 0,59–0,83), $p < 0,00001$). Dies entspricht einer 30%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos. Außerdem war eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS; sekundärer Endpunkt) unter Cabazitaxel zu beobachten (2,8 Monate vs. 1,4 Monate im Mitoxantron-Arm; HR 0,74; CI: 0,64–0,86; $p < 0,00001$). Eine Krankheitskontrolle (CR + PR + SD) wurde bei 61,7% in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 47,5% in der Mitoxantron-Gruppe erzielt.

Die häufigsten relevanten Therapie-assoziierten Nebenwirkungen mit Cabazitaxel waren hämatologischer Art (Grad 3/4: Neutropenie (81,7%); febrile Neutropenie (7,5%); Anämie (10,5%)). Dies erfordert ein aufmerksames Nebenwirkungsmanagement, insbesondere der Neutropenie, erläuterte Oudard. Die Therapie wird bereits in den aktuellen Leitlinien der EAU zur Zweitlinientherapie nach Docetaxel empfohlen.

Momentan wird Cabazitaxel auch in der Erstlinientherapie in einer Dosis von 25 oder 20 mg/m² gegen Docetaxel getestet.

Mit Phototherapie gegen das Prostatakarzinom

Seit einigen Jahren werden mit Hochdruck neue, minimal invasive Methoden zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms entwickelt: Die PDT (photodynamische Therapie) befindet

Eingangsbereich zum Kongressgebäude (Foto: P. Henning, Stuttgart)



sich auch beim Prostatakarzinom in der Untersuchung. Hierbei spritzt man eine Substanz direkt in die Prostata, die sich im Tumor anreichert und diesen nach Aktivierung mit Licht einer geeigneten Wellenlänge schädigt. Auf dem EAU stellte Prof. **Abdel Rahmene Azzouzi**, Angers/Frankreich, zwei Phase-II-Studien über sechs Monate mit einem Bacteriochlorophyll-Derivat als Photosensibilisator vor, welches als Photosensibilisator arbeitet (2). Dazu wurde die Substanz Padeliporfin in die Prostata eingebracht und mit Licht bestrahlt. Im Rahmen der beiden Studien zeigte sich, dass 4 mg/kg die optimalste Dosis für die PDT ist. Damit konnte eine Rate an 83% negativen Biopsien erzielt werden. Die Nebenwirkungsrate war in den Studien gering und die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt. Eine Phase-III-Studie wurde inzwischen begonnen.

Neues orales Antiandrogen in der Pipeline

Männer mit einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom haben nach Versagen der Antiandro-

gentherapie nur noch limitierte Behandlungsoptionen. Die Chemotherapie bietet beim kastrationsresistenten PCa zwar eine Überlebenszeitverlängerung, aber sie ist meist von einer hohen Toxizität begleitet. Neue Therapieoptionen werden daher dringend benötigt, erklärte Prof. **Kurt Miller**, Berlin. Mit MDV3100 befindet sich ein orales Antiandrogen in der Entwicklung, welches die Androgenspiegel wesentlich stärker erniedrigen könnte als bisherige Therapien und zudem gut verträglich ist.

Bei MDV3100 handelt es sich um ein Antiandrogen der zweiten Generation. Im präklinischen Modell verzögerte die Substanz das Wachstum von Tumorzellen und induzierte bei Bicalutamid-resistenten Tumoren den Zelltod über drei verschiedene Signalwege:

- direkte Antagonisierung des Androgenrezeptors mit hoher Rezeptoraffinität
- Hemmung der Transkription des mutierten Androgenrezeptorproteins sowie
- Inhibition der Rezeptors-DANN-Bindung (3).

In einer aktuell vorgestellten Phase-II-Studie wurden Chemotherapie-naiven Patienten oder



Eine Multimediale Ausstellung zu Geschichte der EAU (Foto: P. Henning, Stuttgart)

Tab. 1 Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem PCa (n = 140) mit MDV3100

	Chemotherapie-naiv	Vorbehandelt
Mediane Dauer bis zur PSA-Progression (PSA-Anstieg \geq 25%)	Nicht erreicht	33 Wochen
Mediane Dauer bis zur PSA-Progression (nach Def. der Prostata Working Group)	41 Wochen	20 Wochen
Mediane Dauer bis zur radiografischen Progression	56 Wochen	24 Wochen



„Nehmt ein hübsches Souvenir mit aus der kaiserlichen Welt! Alles innig, lieb und sinnig, so wie es euch gefällt: KITSCH!“ (Zit. nach: Kunze M, Levay S. Elisabeth — Musical; aus dem Lied Kitsch!; Foto: P. Henning, Stuttgart)

solche, die gegen Bicalutamid oder andere Standard-Anti-Androgene resistent geworden waren, mit der Substanz behandelt (4). Die mediane Therapiedauer betrug 51 Wochen bei den Chemotherapie-naiven Patienten bzw. 17 Wochen bei den vorbehandelten Patienten. Die antitumorale Aktivität zeigte sich in einer Reduktion der PSA-Progression (definiert als PSA-Anstieg von \geq 25%). Diese wurde in der Gruppe der Chemotherapie-naiven Patienten noch

nicht erreicht, nach Chemotherapie betrug sie 33 Wochen (► Tab. 1).

Die Verträglichkeit war meist gut bei Dosen bis zu 240 mg/Tag, Fatigue war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Miller sieht Möglichkeiten, die Substanz schon sehr früh in der Behandlung des kastrationsresistenten PCa einzusetzen.

Momentan erfolgt die Überprüfung des neuen Androgen-Rezeptor-Antagonisten MDV3100 in zwei internationalen Phase-III-Studien. Die AFFIRM-Studie bezieht Männer mit hormonrefraktärem, fortgeschrittenem Prostatakarzinom ein, die vorher mit Docetaxel-basierter Chemotherapie behandelt wurden. Die PREVAIL-Studie ist für Chemotherapie-naive Patienten ausgelegt.



Heilige Dreifaltigkeit der Pestsäule Wien am Graben (Foto: P. Henning, Stuttgart)

Urothelkarzinom – längeres Überleben durch Vinflunin

Nachdem es bisher keinen Standard in der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom gab, hat sich Vinflunin nun in diesem Bereich etabliert. Nachdem die Substanz bereits in zwei Phase-II-Studien seine Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie unter

Beweis gestellt hatte, wurde Vinflunin in einer Phase-III-Studie bei insgesamt 370 Patienten untersucht. Diese erhielten entweder Vinflunin plus Best Supportive Care (BSC) bis zum Progress (n = 253) oder BSC allein für 18 Wochen (n = 117).

Hinsichtlich des primären Endpunkts – des Gesamtüberlebens – zeigte sich in der ersten Analyse nach 1,8 Jahren ein Vorteil für Vinflunin. Die prospektiv geplante Multivarianzanalyse nach Adjustierung für vorab definierte prognostische Faktoren ergab einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Vinflunin mit einer Reduktion des relativen Sterberisikos um 23% gegenüber dem BSC-Arm (HR 0,77; p = 0,036). Eine Auswertung der geeigneten Patienten nach Ausschluss aller Patienten mit essenziellen Protokollverletzungen belegte ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 2,6 Monaten im Vinflunin-Arm (6,9 vs. 4,3 Monate; p = 0,0403). Ein weiteres Update nach median 3,5 Jahren Follow-up untermauert noch einmal den positiven und statistisch signifikanten Effekt von Vinflunin auf das Gesamtüberleben in der Zweitlinie.

Darüber hinaus wurde auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte wie Gesamtansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) sowie der Krankheitskontrolle (DC) ein signifikanter Vorteil durch Vinflunin erzielt. Zudem belegen die Studienergebnisse, dass mit Vinflunin eine adäquate Krankheitskontrolle erreicht wird, was sich auch in einem Erhalt der Lebensqualität und einer guter Symptombherrschung – insbesondere der Schmerzen – widerspiegelt. Prof. **Jürgen Gschwend**, München, betonte abschließend, dass Vinflunin ein vorhersehbares, akzeptables und in der Praxis gut handhabbares Verträglichkeitsprofil besitzt.

Bettina Reich, Hamburg

Literatur

1. Tombal B et al. Clinical benefit of cabazitaxel plus prednisone in the TROPIC trial in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) who progressed after docetaxel-based treatment.
2. Azzouzi AR et al. Results of TOOKAD® Soluble Vascular Targeted Photodynamic therapy (VTP) for low risk localized prostate cancer (PCM201/PCM203).
3. Tran C et al. Science. 2009;324:787.
4. Higano C et al. Long-term efficacy results from the phase 1–2 study of MDV3100 in pre- and post-docetaxel advanced prostate cancer

Quelle: 26. Jahresversammlung der European Association of Urology (EAU) vom 18. bis 22. März, 2011, Wien

Translationale Forschung und multidisziplinärer Ansätze in der Uro-Onkologie

Von Standardtherapien und kontroversen Ansätzen

Die gemeinsame Sitzung von EORTC GU, ESUR und ESOU diskutierte im Rahmen des EAU umfassend die modernsten Standardtherapien und kontroverse Ansätze in der Uro-Onkologie.

Das Prostatakarzinom entwickelt sich über die Jahre in einem Kontinuum. Ausgehend von lokalisiert (T1–2, N0, M0) über lokal fortgeschritten (T3–4, alle N, M0 oder alle T, N+, M0), dann fortgeschritten (alle T, alle N, M+) hin zur Palliativtherapie (kastrationsresistent).

Experimentelle Ansätze beim Prostatakarzinom

Für **Hing Y. Leung**, Universität Glasgow gibt es prinzipiell drei experimentelle und klinische Ansätze zur Verbesserung der Chemotherapie beim Prostata-Karzinom (P-Ca). Ansatz 1 ist das Optimieren der bereits bestehenden Therapiemöglichkeiten. So können vom Taxan abgeleitete Substanzen die Chemotherapie verbessern: Cabazitaxel – zugelassen in der Zweitlinientherapie beim mHRPC (siehe S. 135) wird weniger von der P-Glykoprotein-Efflux-Pumpe (PgP) erfasst (1).

Ein weiterer Ansatz ist die Identifikation neuer Therapieziele. Dies geschieht einmal auf der Ebene von *In-vitro*-Modellen. Hierzu gehören phänotypisch modifizierte Zellmodelle wie zum Beispiel invasive, Chemotherapie(Docetaxel)-resistente Zellen, CRPC und das RNA-Interferenz (RNAi)-Screening.

Ein Tubulin-bindendes Agens der Kinesin5-Familie ist das S-trityl-L-cystein (STLC), ein spezifischer Inhibitor von Eg5. Leung präsentierte Daten von **Carolyn Witlshire**, die zeigen, dass STLC eine sogenannte monastrale bipolare Spindelbildung (2) statt einer normalen bipolaren Spindelbildung induziert.

Werden LNCaP und Docetaxel-resistente LNCaP-Zellen mit STLC behandelt, so kommt es bei beiden Zell-Linien gleichermaßen zum Zelltod. PC3M und Docetaxel-resistente PC3M sprechen ebenfalls auf STLC an. Wichtig, so

Leung, ist die Erkenntnis, dass es unter einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Androgen-Rezeptor-Aktivierung (Augmentation) kommt.

Eine weitere Zielfindungsmethode ist das RNAi-Screening, eine Technik, bei der systematisch der Effekt eines einzelnen Gens des Genoms auf das interessierende Protein untersucht werden kann. So können Proteine identifiziert werden, die einen Phänotyp verstärken oder reduzieren, beispielsweise Zelltod, Metastase; in Verbindung mit einem weiteren Agens oder innerhalb eines bestimmten genetischen Hintergrundes. Diese „synthetische Letalität“ kann dann dazu herangezogen werden, die Wirksamkeit bestehender Chemotherapeutika zu verbessern und die Empfindlichkeit spezifischer Tumortypen zu identifizieren.

Der dritte Ansatz ist die Entdeckung von neuen Medikamenten. Hierzu merkte Leung an, dass mehr als eine Milliarde \$ über einen Zeitraum von 12 Jahren notwendig ist bis zur Marktreife eines neuen Medikaments (3).

Die Kosten für die Neuentwicklung eines Arzneimittels werden jedoch sehr unterschiedlich eingeschätzt (12) und liegen beispielswei-

se nach anderen Angaben bei im median 43,4 Millionen \$ (13) (Anmerkung d. Redaktion).

Neue Herangehensweise an Marker für Blasenkrebs

Ellen C. Zwarthoff, Rotterdam, diskutierte Marker zur Detektion von Blasenkrebs, die mindestens in 2 unabhängigen Studien untersucht wurden. Sie beantwortete die Frage, warum FGFR3-Mutationstest zur Detektion von rezidivierenden Tumoren im Urin eingesetzt werden sollten.

Für Rezidive von Tumoren, die kleiner als der Primärtumor und niedriggradig sind, ist ein Test notwendig, der speziell diese Subgruppe anspricht. 60–70% der NMI-BC (Non Muscle Invasive Bladder Cancer) haben eine Mutation in FGFR3. Mutationen werden ausschließlich in Tumoren gefunden, daher liegt die Genauigkeit des Tests bei 100%. Der Test bietet gegenüber der Zytoskopie den Vorteil nicht-invasiv zu sein, das Ergebnis liegt jedoch erst nach einigen Tagen vor und hat eine Sensitivität von 68–100%. Werden Urintest und Zytoskopie kombiniert, so lassen sich Blasenkrebsrezidive besser entdecken.

Denkbar ist, Biomarker einzusetzen zur Vorhersage der Prognose in Bezug auf die Rückfallrate bei NMI-BC, die Progression zu MI-BC und das Überleben bei MI-BC.

Biomarker und zielgerichtete Therapien

Zu den möglichen Zielen gehören FGFR3, EGFR, VEGFR, ERBB2, PIK3CA, RAS und TOR. Wie Zwarthoff folgert, kann eine FGFR3-Muta-

Tagungsort Austria-Center, Wien (Foto: P. Henning, Stuttgart)





Diskussion im Foyer des Austria-Centers (Foto: P. Henning, Stuttgart)

tion eine benigne Subgruppe von Blasen-tumoren identifizieren. Sie empfiehlt die FGFR3-Analyse und eine Zytoskopie zur Kontrolle in Betracht zu ziehen. Für Rezidiv-Raten existieren keine Marker. Mehrere Marker sind bestätigt für die Progression des MI-BC. Myopodin ist ein vielversprechender Marker für T1G3. Zellzyklus-Marker sagen das Überleben bei MI-BC voraus und Zielgerichtete Therapien sollten bei hochgradigem Blasenkrebs in Erwägung gezogen werden, so Zwarthoff.

Hodentumore – offene Fragen

Die altersadjustierte Inzidenz für Hodentumoren pro 10 000 Personen Männer ist zwischen 1973 und 1997 von ca. 3,5 auf rund 5,5 gestiegen, betonte Prof. **Susanne Osanto**, Klinische Onkologie, Leiden, Niederlande. Die Mamma-karzinom-Inzidenz ist im gleichen Zeitraum von etwa 100 auf rund 140 gestiegen – zumindest sind das deutliche Differenzen in den Steigerungsraten – wenn auch auf unterschiedlichem Niveau.

Die Mortalitätsraten für das Hodenkarzinom unterscheiden sich in Europa erheblich. 1995 lag die Mortalität Deutschland mit deutlich mehr als 5% noch etwas unterhalb des westeuropäischen Durchschnitts; trauriger Spitzenreiter zu diesem Zeitpunkt war Mazedonien mit 30% (4).

Nach dem derzeit gültigen Paradigma gilt laut Osanto für Hodentumore:

- Hohe Ansprechraten und Heilung nach Erstlinientherapie, moderat-hohe Ansprechraten auf die Zweitlinien-Chemotherapie.
- Die Chemotherapie ist der Schlüssel zur Therapieerfolg in der metastasierten Situation.

- Hodenkrebs ist hoch radiosensitiv. Die Chirurgie bleibt eine wichtige Behandlungsoption. Die Zusammenarbeit in einem multimodalen Team ist essenziell.
- Die Chirurgie einer Resterkrankung und die Notfall-OP stellen eine Herausforderung dar.

In der Erstlinien-Chemotherapie für Patienten mit schlechter Prognose ist bisher kein bestes Therapie-Regimen definiert. Hier sind gut kontrollierte Studien nötig, forderte Osanto.

Studien seien statistisch unterpower, da eine adäquate Rekrutierung von Patienten in RCT



Wie in der Online-Enzyklopädie Wikipedia nachzulesen ist, wurden den Wiener Fiakerpferden – hier vor der Hofburg – 2004 das Tragen von Pferdewindeln per Landesgesetz verboten (Foto: P. Henning, Stuttgart)

(randomized controlled trials) mit ausreichender statistischer Power nicht erreicht werde, um einen aussagefähigen Unterschied zu erzielen.

In Ermangelung aussagekräftiger Studien bleibt der Behandlungsstandard in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit schlechter Prognose 4 Zyklen BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin). Bei überlebensfähigen Tumorzellen in Resektionsproben werden 2 zusätzliche Chemotherapie-Zyklen gegeben, dies sollte jedoch in erfahrenen Zentren geschehen, so die Experten. Im Falle einer R0-Resektion von lebensfähigen Rest-Tumorzellen <10% im Resektat, ist es fraglich, ob eine vertiefende Chemotherapie nicht indiziert ist. Retrospektive Daten hierzu sind kontrovers.

Ein optimales Notfall-Regimen in der Zweit- und Drittlinien-Chemotherapie ist bisher nicht durch RTCs definiert. Es werden verschiedene Regimen genutzt.

Eine große retrospektive Analyse von 1594 Patienten zwischen 1990–2008 von 38 Zentren (5) identifizierte 5 prognostische Gruppen mit signifikant unterschiedlichen Überlebensraten (Histologie, Lage des Primärtumors, Ansprechen auf Erstlinien-Chemotherapie, progressionsfreies Überleben, Leber-/Knochen-/Gehirn-Metastasen). Die Studie ergab jedoch keine definitive Antwort auf die Frage nach konventioneller Dosis vs. Hochdosis-Chemotherapie bei Rezidiv oder refraktärem Hodenkrebs, kommentierte Osanto.

Somit bleiben offene Fragen. In der Erstlinien-Chemotherapie mit schlechter Prognose für Keimzelltumore ist die Hochdosis-Chemotherapie nicht besser. Bei Zweit- und Drittlinien-Notfall-Regimen bei rezidivierenden Keimzelltumoren gibt es keine RCT-Vergleichsstudien für VIP, Ve-IP, TIP. Drei RCT haben gezeigt, dass eine Hochdosis-Chemotherapie nicht besser ist, so das Fazit von Osanto.

Erweiterte Lymphknoten-Dissektion beim Prostata-Karzinom

Steven Joniau, Universitätsklinikum Leuven, Belgien, ging auf das sehr kontrovers diskutierte Thema der Lymphknoten (LN)-Dissektion ein. Bei der Diskussion um den Erfolg einer Lymphknoten-Dissektion ist – besonders bei der statistischen Auswertung – zu berücksichtigen,

dass je mehr Knoten entfernt werden, desto weniger positive Knoten gesehen werden, weil es insgesamt weniger Knoten werden.

Die Inzidenz von LN positivem Prostata-Karzinom in der PSA-Ära scheint niedrig zu sein, sie mag jedoch unterschätzt werden, aufgrund einer abnehmenden Rate und Ausdehnung von Becken-Lymphknoten-Dissektionen (pLND).

Die pLND liefert das genaueste Staging. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Erfolgs-Prognose und die Durchführung adjuvanter Therapie-Strategien.

Bei LN-positiven Patienten resultiert das Entfernen des Primärtumors in einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem Überlassen einer radikalen Prostatektomie

Die Charakteristika des Primärtumors sind für die Erfolgs-Prognose mindestens so wichtig wie die Anzahl an positiven LN.

Die pLND allein könnte Patienten mit begrenzter LN-Beteiligung heilen, andererseits sind >2 beteiligte Knoten ein unabhängiger Prediktor für ein schlechteres CSS (cancer specific survival). Diese Patienten erfordern einen multimodalen Ansatz.

Das sehr extensive Entfernen von pLND (>20 Knoten) bei Hochrisiko-P-Ca-Patienten könnte das Todesrisiko jedweder Ursache verringern. Dieser Effekt kann jedoch nicht die Unterschiede im CSS erklären. Diese Beobachtung müssen weitergehend bestätigt werden, forderte Joniau. Zudem mahnte er an, dass weitere Untersuchungen in diesem Gebiet dringen erforderlich seien, vorzugsweise durch prospektive Studien, die eine begrenzte LND mit einer erweiterten LND vergleichen bei Hochrisiko-P-Ca-Patienten, zusätzlich mit einer Radiotherapie oder Hormontherapie, wenn diese angebracht sind.

Zweitlinientherapie beim metastasierten Prostata-Karzinom

Prof. Axel Heidenreich, Klinik für Urologie, Aachen, der in Vertretung von S. Ciuline, Montpellier, Frankreich, sprach, diskutierte die Frage einer Zweitlinien-Hormontherapie für das metastasierte Prostata-Karzinom (P-Ca). Die therapeutische Wirksamkeit der Standard-Antandrogen-Behandlung (ADT) ist begrenzt durch die Reduktion aber nicht Elimination von Androgenen im Zielgewebe und die verbleibende

Der Blaue Reiter in der Albertina

Kunstgenuss in Wien

Wien als attraktiver Kongress-Standort bietet ein vielfältiges Kulturangebot. Neben den bekannten Hauptattraktionen „imperiales Wien“ mit Hofburg, Ringstraße und Schönbrunn bot sich den Kongressteilnehmern die Gelegenheit die Ausstellung „Der Blaue Reiter“ in der Albertina zu besichtigen.

Nicht wenige Kongressteilnehmer haben die Gelegenheit genutzt, Wien zu erkunden – gut erkennbar im Straßenbild an den Kongressstaschen. Zahlreiche Besucher nutzten so auch die Gelegenheit für einen Abstecher in die Albertina, in der – zufällig parallel zum Kongress – die Sonderausstellung „Der Blaue Reiter“ in reizvoller Weise graphische Blätter der Künstlergruppe um Franz Marc und Wassily Kandinsky aus dem Lenbachhaus in München und den Beständen der Albertina zusammenführt.

Im Rahmen der Ausstellung ist gut nachzuvollziehen, wie die Künstlergruppe den Bogen spannt von den bewusst schlichten und am Gegenstand orientierten Zeichnungen Gabriele Münters oder auch August Mackes über die filigrane Linienkunst Paul Klees, die bildhaft ausgearbeiteten, stilisierten Tiersymbole Marcs bis zu den abstrakten Aquarellen Kandinskys.

Kernstück der Ausstellung sind die Arbeiten von Kandinsky, die neben den bereits erwähnten Künstlern ergänzt werden durch Werke von Heinrich Capendonk, Lyonel Feininger, Alexej Jawlensky, Alfred Kubin und Marianne von Werefkin.



Wassily Kandinsky, Entwurf für den Umschlag des Almanach „Der Blaue Reiter“, 1911, Städtische Galerie im Lenbachhaus und Kunstbau München © VBK Wien, 2011

Die Ausstellung ist verlängert bis zum 29. Mai 2011. Zur Ausstellung ist ein Katalog zum Preis von 29 Euro erschienen und im Shop der Albertina erhältlich.

Peter Henning, Stuttgart

Quelle: Pressemitteilung Albertina, Wien

Alte und Neue Welt in der Kunst – drei Ausstellungen in der Albertina, Wien (Foto: P. Henning, Stuttgart)



Neue EAU-Guidelines 2011

Zum Kongress in Wien hat die European Association of Urology die Ausgabe 2011 der neuen Leitlinien vorgelegt. Der Leitlinienband ist in Wien am Stand der EAA an alle Mitglieder der Fachgesellschaft kostenlos verteilt worden.



Den Leitlinien Gesichter geben (Foto: P. Henning, Stuttgart)

Wie Keith F. Parsons, Präsident des EAU Leitlinien-Büros, in seinem Geleitwort betont, ist das Erstellen von Leitlinien ein kontinuierlicher Prozess und die Rückmeldungen der Nutzer sind ausschlaggebend für die Bemühungen um die Leitlinien. Im vergangenen Jahr hatte die EAU eine E-Mail-Befragung unter ihren Mitgliedern vorgenommen, um den Nutzen ihrer Leitlinien zu hinterfragen. Für die Anwendbarkeit jedes Abschnitts in der Praxis sollte der Bedeutungsgrad eingeschätzt werden. Im Ergebnis werden die Leitlinien als hoch-relevant für die klinisch-urologische Praxis erachtet.

P. Henning, Stuttgart



Am Stand der EAU erhielten die Mitglieder der Gesellschaft die neu erschienenen Leitlinien (Foto: P. Henning, Stuttgart).

- Die Androgen-Rezeptor-(AR)Expression und das AR-Signal bleibt erhalten nach einer ADT, selbst beim CRPC.

Deshalb, so Heidenreich, seien Medikamente notwendig, die den AR-Signalweg effektiver unterbrechen. Die vielversprechendsten Ansätze könnten für das hormon-Naive P-Ca oder das nicht-kastrationsresistente Prostata-Karzinom die Lyase-Inhibitoren sein sowie neue Antiandrogene wie das MDV3100 sein. Das Toxizitäts-Profil sollte minimal sein, da es sich um eine nicht-kurative Therapie handelt, so Heidenreich. Lyase-Inhibitoren regulieren die adrenale Androgen-Synthese herunter durch die Inhibition von 17_{α} -Hydroxylase und $C_{17/20}$ -Lyase.

Der hochspezifische 17_{α} -Hydroxylase-Inhibitor Abirateron-Acetat zeichnet sich durch seine Selektivität zu CYP450c17 aus und inhibiert so die adrenale Androgen-Synthese. Das Prodrug Abirateron-Acetat wird nach der Absorption durch eine Esterase zu Abirateron deacetyliert. Es reduziert die Serum-Cortisol-Konzentration mit einem entsprechenden Anstieg von ACTH und unterdrückt signifikant die androgenen Steroide und Östrogene im Serum, erläuterte Heidenreich. In Phase-II-Studien hat Abirateron vor und nach Docetaxel eine Anti-Tumor-Aktivität gezeigt (6, 7).

Eine weitere Substanz, das MDV3100, zeigt eine gegenüber Bicalutamid erhöhte Bindung an den AR. Es verhindert die AR-Verschiebung zum Nukelus und hemmt so das Tumorstadium.

In einer Studie (8) erhielten 140 Patienten mit progressivem CRPC eine orale Dosis von 30–600 mg/Tag in Gruppen von 3–6 Patienten. Der PSA sank um >50% in der 12. Woche bei 57% und um 36% für Chemotherapie-naive und vorbehandelte Patienten ($p = 0,02$). Es gab keinen Unterschied in den Reduktionsraten des PSA in Abhängigkeit von hormonellen oder zytotoxischen Regimen. Signifikante Unterschiede gab es zwischen Patienten ohne (69%) und mit (49%) Ketokonazol-Vorbehandlung ($p < 0,001$). Die Progressionsdaten ergeben bessere und verlängerte Ergebnisse für die Chemotherapie-naive Patienten, bisher liegen jedoch keine Daten zum Überleben vor, führte Heidenreich aus.

Für ihn ist MDV eine vielversprechende Substanz sowohl für Chemotherapie-naive als auch vorbehandelte Patienten. Eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zu MDV3100 vs. Placebo für vorbehandelte Patienten ist be-

intakte Androgen-Rezeptor-Expression und Signalwirkung.

Eine Standard-Zweitlinientherapie verlängert das progressionsfreie Überleben, hat jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zu den Nachteilen einer klassischen Androgen-Deprivationstherapie (ADT) gehören

- Resistenz tritt typischerweise nach etwa 18–24 Monaten auf

- Die zeitnahe Behandlungsoption reduziert zwar die Androgene am Zielgewebe, eliminiert sie jedoch nicht.
- Das Dihydrotestosteron in der Prostata wird lediglich um 50–70% reduziert.
- Die Testosteron-Konzentration im kastrationsresistenten Prostata-Karzinom (CRPC) ist vergleichbar der einer benignen Prostata-Hyperplasie (BPH).

reits erfolgt. Ihr primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

Eine Phase-II-Studie bei Chemotherapie-naiven Patienten ist auf den Weg gebracht. Ihr primärer Studienendpunkt ist das PSA-progressionsfreie Überleben. In ihr wird MDV3100 (160 mg/Tag) vs. Bicalutamid (50 mg/Tag) eingesetzt. An der Studie sind 300 Patienten mit metastasiertem Progress beteiligt.

Lokal fortgeschrittenes Hochrisiko-Prostata-Karzinom – multimodaler Ansatz

Seinen zweiten Vortrag leitete Heidenreich mit der Frage ein, was unter „lokal fortgeschritten“ zu verstehen ist. Lokal fortgeschrittene P-CA sind beispielsweise ein cT3a, der unter dem Verdacht einer extrakapsulären Extension steht, ein cT4 mit Verdacht auf eine Blasenhal-Infiltration und ein cT4 mit einer Infiltration von Blase, Rektum und Beckenboden.

Eine gute Diagnose steht und fällt mit einer qualitativ guten Biopsie, so Heidenreich (9). Eine Bildgebungs-Studie (10) konnte zeigen, dass es für ein MRI-Staging langer Erfahrung für eine korrekte Interpretation bedarf.

Nach den aktuellen EAU-Guidelines 2011 (►Kasten S. 140)

ist eine radikale Prostatektomie (RP) bei lokal fortgeschrittenem P-CA ist eine angemessene Behandlungsoption bei ausgewählten Patienten mit cT3a P-CA, Gleason Score 8–100 oder PSA>20.

Wenn eine RP vorgenommen wird, dann muss ebenfalls eine erweiterte Becken-Lymphknoten-Dissektionen erfolgen, da eine Lymphknoten-Beteiligung häufig ist.

Der Patient muss über die Wahrscheinlichkeit eines multimodalen Ansatzes informiert werden. Im Falle von ungünstigen Tumor-Charakteristika (positive Randbegrenzung, extrakapsuläre Ausdehnung, Samenblasen-Invasion) kann eine adjuvante Radiotherapie angemessen sein nach Erholung vom chirurgischen Eingriff.

Das Hochrisiko-P-CA ist eine heterogene Erkrankung: es ist Hormon-sensitiv (Androgen-Deprivation), zeigt eine Kastrations-Resistenz (Chemotherapie, Docetaxel) und es kommt zu Knochenmetastasen (Bisphosphonate, Denusomab), so Heidenreichs Fazit.



2012 in Paris (Foto: P. Henning, Stuttgart)

Multimodaler Ansatz bei Urogynäkologischen Tumoren

Ein ungewöhnliches Thema sind die urogynäkologischen Tumoren, auf die **Maurizio A. Brausi**, Modena, einging. Ein Problem stellen Harnwegsverletzungen bei gynäkologischen Operationen dar: Für intraoperative Verletzungen der Blase bei radikaler Hysterektomie bei onkologischen Erkrankungen liegt die Inzidenz zwischen 0,4 und 3,7%, erläuterte Brausi. Die Inzidenz für Urogenital-Fisteln reicht in entwickelten Ländern von <0,5% nach einer einfachen Hysterektomie bis zu 10% nach radikaler Hysterektomie (11). Wichtigster Faktor für operative Harnwegs- und Blasen-schäden ist wohl ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium; für Post-Op-Fisteln sind es Stadium, intraoperative Blasen-schäden, Diabetes und Infektionen des OP-Gebiets. Zu den Indikationen der radikalen Hysterektomie gehören:

- Stadium IB oder IIA Zervix-Karzinom
 - Stadium II Adenokarzinom des Endometriums (ausgewählte Fälle)
 - Oberes Vaginal-Karzinom
 - Uterus- oder Zervix-Sarkom
 - Weitere seltene Malignitäten, beschränkt auf Zervix, Uterus und/oder obere Vagina.
- Hier kann der Urogenital-Apparat involviert sein. Ureter und Blase sind am häufigsten betroffen.

Lymphknotenmetastasen treten bei 15% der Frauen im Stadium IB und bei 25% der Patienten im Stadium IIA (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) auf. Eine bilaterale Lymphadenektomie (LAD) wird üblicherweise bei Klasse-II bis -V radikalen Hysterektomien vorgenommen, allerdings ist die erweiterte LAD umstritten und eine Definition von limitierter vs. erweiterter LAD ist in der Gynäkologie bisher nicht erfolgt, so das Fazit des Experten.

Dr. Peter Henning, Stuttgart

Literatur

1. de Bobo JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
2. Wilson PG, Fuller MT, Borisy. Monastral bipolar spindles: implications for dynamic centrosome organisation. *Journal of Cell Science* 1997; 110: 541–464.
3. Paul et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010; 9: 203–214.
4. F. Bray et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *EJC* 2002; 38: 99–166.
5. A. Lorch et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy in relapsed or refractory male germ-cell tumors: A retrospective study in 1,594 patients. *ASCO* 2010. *J Clin Oncol* 201; 28: 15s (suppl; abstr 4513).
6. Reid AHM et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1489–1495.
7. Attard G et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742–3748.
8. Scher HI et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437–1446.
9. Heidenreich AH et al. EAU guideline on clinically localized prostate cancer: Compliance among urologists concerning diagnosis, staging and treatment. *Eur Urol Suppl* 2011; 10: Abstr. #302.
10. Ruprecht O et al. MRI of the prostate: Interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy. *Eur J Radiol* 2011; Feb 26. [Epub ahead of print].
11. Garely et al. 2011.
12. Im Blickpunkt. Der 800-Millionen-Dollar-Mythos...wa skostet die Entwicklung eines Arzneimittels wirklich? *arznei-telegramm* 2011; 42: 41–43.
13. Light DW, Warburton R. *BioSocieties* 2011; 6: 34–50.

Quelle: "Translational research and multidisciplinary approach to urological cancers" Joint meeting of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group (EORTC-GU-Group) in conjunction with the EAU Section for Urological Research (ESUR) and the EAU Section of Oncological Urology (ESOU), 19. März 2011, im Rahmen des EAU, Wien.

Therapy with Bone-Seeking Radiopharmaceuticals in Patients with Skeletal Metastases Beyond Simple Palliation of Bone Pain

Preliminary Experience with the SAMDOCET Protocol

Giuliano Mariani

Regional Center of Nuclear Medicine, University of Pisa Medical School, Pisa (Italy)

Summary

Bone metastases account for most of the morbidity and deterioration in the quality of life experienced by patients with various types of solid cancers, and occur in about 65–70% of the cases with advanced breast or prostate cancer. Clinical management of metastatic bone pain includes several options (1, 2) to be employed either alone or in varying combinations. One step further in this direction is a multicenter trial exploring the anti-tumour therapeutic potential of the association between $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet[®]) and Docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer with predominant bone metastases.

In particular, palliative therapy with bone-seeking radiopharmaceuticals of pain from bone has proven effective since at least three decades, especially in patients with predominantly osteoblastic skeletal lesions (3–5). This occurrence in particularly frequent typically in patients with prostate cancer, although also other cancers with mixed osteolytic and osteoblastic reaction to bone metastasis (such as, e.g., breast cancer, non-small-cell lung cancer, and others) are also good candidates to this form of therapy. Palliation of bone pain following therapy with radiolabeled bone-seeking agents is due to the radiation targeted to the bone marrow space, which includes the normal hematopoietic component, the growing tumour cells, and inflammatory/immune cells attracted by the presence of the metastasis. The overall average response rates with this therapy range between 50%–80%, complete response (i.e., disappearance of bone pain) being experienced

in 10%–30% of the cases; duration of this palliation effect is also variable, from several weeks to several months (6). Moreover, there are occasional observations on the efficacy of these radiopharmaceuticals not only for purely palliative purposes, but also with actual regression of metastatic bone lesions.

Nevertheless, therapy of metastatic bone pain with these radiopharmaceuticals, which is feasible and safe even upon repeated treatments (7) when following correct indications and adopting adequate exclusion criteria (8), is largely underutilized with respect to the actual clinical needs. Reasons for such underutilization include unjustified prejudices concerning the fear of potential myelotoxicity, diffuse attitude among oncologists that this therapy should be deferred as much possible (to be employed as a last resource), and that bone-seeking agents might adversely affect the efficacy of other therapeutic approaches. Whereas, growing clinical evidence supports the concept that benefits from this therapy are greatest when employed earlier during the course of metastatic disease to bone, and occasional. Furthermore, several reports and ongoing clinical trials disclose exciting results about the possible anti-tumour efficacy of bone-seeking radiopharmaceuticals beyond simple palliation of bone pain. In particular, synergistic effects and/or the lack of significant additive toxicity have been observed when combining therapy with these radiolabeled agents with other forms of anti-tumour treatment (9–13).

The clinical need therefore exists for defining by consensus (based on analysis of published literature) general recommendations to identify the clinical conditions where integration of this form of therapy with other treatments (chemotherapy and/or external beam

radiation therapy among others) is feasible and potentially leading not only to improved quality of life but also to better progression-free and overall survival of patients.

In this scenario, investigators at the University Hospital of Pisa/Italy launched a multicenter clinical trial exploring the anti-tumour therapeutic potential of the association between $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet[®]) and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer with predominant bone metastases; title of the study is “A multicenter phase III randomized study of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and Docetaxel + Prednisone versus Docetaxel + Prednisone in Taxane-naïve patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer” (EudraCT number 2008–004628–21). The study is coordinated by the Regional Center of Nuclear Medicine of the University Hospital of Pisa, while other participating centers include sites in Italy (Brindisi, Cosenza, Meldola, Messina, San Giovanni Rotondo) as well as in France (Angers, Grenoble, Lille, Marseille, Montpellier).

The trial is designed as a randomized, open-label study comparing time-to-progression in taxane-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer with skeletal metastases receiving standard chemotherapy (prednisone + docetaxel, 75 mg/m² every three weeks) versus patients receiving the combination prednisone + docetaxel + Quadramet[®]; $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ is administered at the first cycle of docetaxel, then repeated at cycles 5 and 9 secondary endpoints of the trial include assessment of tumour response, overall survival, quality of life, bone pain, and safety (► Fig. 1).

Concerning in particular the bone-seeking radiopharmaceutical, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ was chosen rather than the other agent commer-

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Therapiemöglichkeiten voll ausschöpfen

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) wurde der entscheidende Schritt für eine bessere Prognose durch die Einführung der zielgerichteten Substanzen in die Therapie vollzogen. Um ein optimiertes Therapieergebnis mit Substanzen wie Sunitinib (Sutent®) sowie Temsirolimus (Torisel®) zu erlangen, sind neben einer adäquaten Dosierung und ausreichend langer Behandlungsdauer auch ein aufmerksames Management von Nebenwirkungen notwendig. Mit dieser patientenorientierten Rationale lässt sich für die Patienten eine bestmögliche Lebensqualität erreichen, so das Ergebnis eines Fachjournalisten-Workshops.

Prof. Markus Kuczyk, Hannover, berichtete, dass sich das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Zulassungsstudie unter Sunitinib im Vergleich zu IFN- α in diesem Setting verdoppelte (median 11 vs. 5 Monate; $p < 0,001$) und die objektive Ansprechrquote ließ sich vervierfachen (47 vs. 12%; $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben (OS) betrug 26,4 Monate (IFN- α 21,8 Monate; $p = 0,051$) (1). Dementsprechend empfehlen die internationalen und nationalen Leitlinien auch diese Substanz bei einem geringen und mittleren Risiko als Erstlinientherapie. Bei Hochrisikopatienten sollte dagegen auf den m-TOR-Inhibitor Temsirolimus zurückgegriffen werden (2, 3).

Im Sunitinib-Expanded-Access-Programm (EAP) ließen sich die Daten aus den klinischen Studien auch in die klinische Praxis in einem heterogenen Patientenkollektiv mit mehr als 4500 mRCC-Patienten übertragen, so Kuczyk weiter (4).

Adäquates Nebenwirkungsmanagement wesentlich für Behandlungserfolg

Der Einsatz von Sunitinib erscheint laut Dr. Viktor Grünwald, Hannover, in der konventionel-

len Dosis von 50 mg nach dem 4/2-Schema (4 Wochen Behandlung/2 Wochen Pause) am effektivsten. Zudem hat sich erwiesen, dass mit zunehmender Dauer der mRCC-Therapie mit Sunitinib auch die Aussicht auf Remissionen ansteigen.

Zur Erreichung des bestmöglichen Therapieerfolgs sind neben Dosierung und Therapiedauer eine möglichst effektive Prävention sowie die geeignete Therapie von begleitenden Nebenwirkungen und – nicht zuletzt – eine fundierte Information und Aufklärung der Patienten essenzielle Bestandteile eines wirkungsvollen Therapiemanagements. „Die vielen klinischen Erfahrungen mit Sunitinib und Temsirolimus haben dazu geführt, dass die Nebenwirkungen dieser zielgerichteten Substanzen viel besser gehandhabt werden können“, ergänzte Priv.-Doz. Axel Merseburger, Hannover.

Bettina Reich, Hamburg

Literatur

1. Motzer RJ et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3584–3590.
2. Miller K et al. Aktuel Urol 2010; 41: 193–196.
3. Ljungberg B et al: Guidelines on renal cell carcinoma. Update 2010, www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online
4. Gore ME et al. Lancet Oncol 2009; 10(8):757–763.

Quelle: Fachjournalisten-Workshop Pfizer Oncology, „Potenziale von Sunitinib und Temsirolimus voll ausschöpfen: Therapiemanagement beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC)“ am 02. Mai 2011 Hannover.