



Prostatakarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation	4
1.1 Epidemiologie	4
1.2 Risikofaktoren	4
2 Vorbeugung und Früherkennung	5
2.1 Vorbeugung	5
2.1.1 Lebensstil und Ernährung	5
2.1.2 Medikamente	5
2.2 Früherkennung bei asymptomatischen Personen (Screening)	5
2.2.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)	6
2.2.2 PSA	6
3 Klinisches Bild	7
4 Diagnose	7
4.1 Primärdiagnostik	7
4.2 Klassifikation und weitere Diagnostik (Staging)	8
4.3 Geriatrisches Assessment	11
5 Therapie	12
5.1 Stadienabhängige Therapie	12
5.1.1 Lokal begrenzt - niedriges Risiko	12
5.1.2 Lokal begrenzt - mittleres Risiko	13
5.1.3 Lokal begrenzt - hohes Risiko	13
5.1.4 Lokal fortgeschritten	13
5.1.5 Lymphknotenmetastasen	13
5.1.6 Fernmetastasen - hormonsensitiv	14
5.1.7 Kastrationsresistentes Prostatakarzinom	14
5.1.8 Rezidiv	15
5.2 Therapieoptionen	15
5.2.1 Aktive Beobachtung - Active Surveillance	15
5.2.2 Operation	16
5.2.2.1 Radikale Prostatektomie	16
5.2.2.2 Lymphadenektomie	17
5.2.2.3 Adjuvante / ergänzende Therapie nach radikaler Prostatektomie	17
5.2.3 Bestrahlung	17
5.2.3.1 Perkutane Strahlentherapie (Teletherapie) der Prostata	18
5.2.3.2 Low Dose Rate Brachytherapie (LDR - Brachytherapie)	18
5.2.3.3 High Dose Rate Brachytherapie (HDR - Brachytherapie)	18
5.2.3.4 Perkutane Strahlentherapie des Beckens (Lymphabflusswege)	18
5.2.3.5 Perkutane Strahlentherapie plus endokrine Therapie	19
5.2.4 Abwarten - Watchful Waiting	19
5.2.5 Andere lokale Therapieverfahren	19
5.2.6 Endokrine Therapie	19
5.2.6.1 Orchiektomie	20
5.2.6.2 GnRH Agonisten (Analoge)	20
5.2.6.3 GnRH Antagonisten (Blocker)	20
5.2.6.4 Antiandrogene: Bicalutamid / Flutamid	20
5.2.6.5 Inhibitoren von Cytochrom P450 c17 (CYP17)	21
5.2.6.6 Neue Androgenrezeptor (AR) - Antagonisten	21
5.2.6.7 Cyproteronacetat	21
5.2.6.8 Maximale Androgenblockade	21
5.2.6.9 Intermittierende Therapie	21

5.2.6.10 Antiandrogenentzug	22
5.2.6.11 Umgang mit Nebenwirkungen der Androgensuppression	22
5.2.7 Chemotherapie	23
5.2.7.1 Erstlinientherapie.....	23
5.2.7.2 Zweitlinientherapie nach Docetaxel.....	23
5.2.7.3 Therapiedauer	24
5.2.7.4 Docetaxel.....	24
5.2.7.5 Mitoxantron.....	25
5.2.7.6 Estramustin.....	25
5.2.7.7 Cabazitaxel	25
5.2.7.8 Andere Substanzen	26
5.2.8 Immuntherapie	26
5.2.8.1 Sipuleucel-T	26
5.2.8.2 PROSTVAC-VF.....	26
5.2.9 Knochenmetastasen	26
5.2.9.1 Bisphosphonate	27
5.2.9.2 RANKL - Antikörper.....	27
5.2.9.3 Radionuklide	27
5.2.10 Weitere, palliative Therapieoptionen	27
5.2.10.1 Steroide	28
6 Rehabilitation	28
7 Nachsorge	28
8 Literatur.....	29
9 Aktive Studien	30
10 medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle	30
11 Zulassungsstatus von Medikamenten.....	30
12 Studienergebnisse Prostatakarzinom	30
13 Links	30
14 Anschriften der Verfasser.....	31

Prostatakarzinom

Stand: März 2012

Autoren: Carsten Bokemeyer, Markus Borner, Christian Kollmannsberger, Michael Krainer, Oliver Rick, Reinhold M. Schaefer, Thomas Wiegel, Manfred Wirth, Bernhard Josef Wörmann

1 Definition und Basisinformation

Prostatakrebs ist der mit Abstand häufigste Krebs des Mannes [1]. Histologisch handelt es sich bei über 98 % um Adenokarzinome. Andere seltene Malignome sind neuroendokrine Tumore unterschiedlicher Differenzierung, Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Lymphome u.a.. Thema dieser Leitlinie ist das Adenokarzinom der Prostata. Für eine ausführliche Darstellung verweisen wir auf die aktuelle Version der interdisziplinären S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [2].

1.1 Epidemiologie

Pro Jahr werden in Deutschland etwa 65.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].

1.2 Risikofaktoren

Es gibt nur relativ wenige, gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms [3]. Eine positive Familienanamnese wird in Deutschland bei 16 - 19 % der Patienten erhoben [4]. Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Diagnose eines Prostatakarzinoms

Risikofaktor	Anmerkung
zunehmendes Alter	
ethnischer Hintergrund	Afroamerikaner

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Diagnose eines Prostatakarzinoms

positive Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • ein betroffener Bruder (RR¹ 2,9 - 3,4) • betroffener Vater (RR 2,1 - 2,2) • ≥ 2 betroffene Verwandte ersten Grades (RR 3,5 - 5,1) • betroffene Verwandte zweiten Grades (RR 1,7)
hereditäre Syndrome	BRCA Träger
chronische Prostatitis	sexuell übertragbare Erkrankungen und Prostatitis (RR 1,6)

Legende: ¹RR - Relatives Risiko;

Männer mit Klinefelter Syndrom haben ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Prostatakarzinom, siehe Leitlinie Klinefelter Syndrom und Krebs . Ob sich diese Situation durch eine frühzeitige Testosteronsubstitution ändert, ist nicht geklärt.

2 Vorbeugung und Früherkennung

2.1 Vorbeugung

2.1.1 Lebensstil und Ernährung

Es gibt keine ausreichend gesicherten Daten zur Prävention des Prostatakarzinoms durch Änderungen des Lebensstils oder durch bestimmte Formen und Bestandteile der Ernährung [5]. Eine prospektiv randomisierte Studie zu Selen und Vitamin E zeigte keinen positiven Effekt, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Die exzessive Aufnahme hochdosierter Vitaminpräparate kann das Risiko für aggressive Formen des Prostatakarzinoms erhöhen.

2.1.2 Medikamente

Die 5-alpha -Reduktase Inhibitoren Finasterid und Dutasterid vermindern das Risiko für die Diagnose eines Prostatakarzinoms um 20 - 25 %, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Gleichzeitig steigt der Anteil von Karzinomen mit hohem Gleason Score [6]. Ein signifikanter Einfluss auf die krebsspezifische oder die Gesamt-Überlebenszeit ist durch die medikamentöse Prävention nicht nachgewiesen. Hauptnebenwirkungen sind erektile Dysfunktion, Nachlassen der Libido und Gynäkomastie.

2.2 Früherkennung bei asymptomatischen Personen (Screening)

Der lange zeitliche Verlauf zwischen dem ersten Nachweis histologischer Veränderungen in der Prostata und dem Auftreten klinischer Symptome bietet die

Chance zur Früherkennung. Zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krebs - Früherkennung für Männer gehört nur die jährliche, digitale rektale Untersuchung (DRU) ab dem 45. Lebensjahr.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, alle Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, über die Möglichkeit einer Früherkennung zu informieren und über die Vor- und Nachteile aufzuklären [2].

2.2.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die digitale rektale Untersuchung hat eine hohe Spezifität zur Detektion eines Prostatakarzinoms, aber eine geringe Sensitivität [2,7]. Daten über einen positiven Einfluss der regelmäßigen DRU auf die Prostatakrebs-spezifische Überlebenszeit gibt es nicht.

2.2.2 PSA

Die quantitative Bestimmung des Prostata - spezifischen Antigens (PSA) ist ein geeigneter Parameter zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Prostatakarzinom. Seit mehr als 20 Jahren wird PSA auch im Screening asymptomatischer Männer eingesetzt. Sensitivität und Spezifität dieses Parameters sind abhängig von der Definition des Schwellenwertes. Bei einer Grenze von 4 ng/ml ist die Sensitivität zur Detektion eines Prostatakarzinoms hoch. Die Spezifität sinkt mit zunehmendem Alter.

In prospektiv randomisierten Studien wurde der Wert des PSA Screening gegen Beobachtung getestet, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen [8]:

- Die Rate von Prostatakarzinomen ist signifikant höher in der Screening-verglichen mit der Beobachtungsgruppe.
- Die Ergebnisse in Bezug auf die Prostatakrebs-spezifische Mortalität sind uneinheitlich.
- Das Screening hat keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit.
- Nachteile des PSA-Screening sind eine hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse und Belastungen, die mit der Abklärung erhöhter PSA-Werte assoziiert sind.

Die Testverfahren zur PSA Bestimmung sind nicht standardisiert. Ergebnisse sind abhängig von dem jeweiligen Testverfahren. Die Berechnung des Quotienten aus freiem PSA und Gesamt PSA kann bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml zur Steigerung der Spezifität angewandt werden, ist aber nicht prospektiv validiert.

Der Einsatz weiterer immunologischer und molekularer Methoden zur Untersuchung von Serum oder Urin wird derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen. Dies gilt auch für bildgebende Screening-Verfahren.

3 Klinisches Bild

Frühsymptome fehlen. Bei lokalisierter Erkrankung unterscheiden sich die klinischen Beschwerden oft nicht von denen einer benignen Prostatahyperplasie. Krankheitszeichen sind:

Lokale Symptome (absteigende Häufigkeit)

- Miktionsbeschwerden
 - verlängerte Miktion mit schwachem Harnstrahl
 - Inkontinenz
 - Pollakisurie
 - Nykturie
 - Dysurie
 - Algurie
- Erektionsstörungen
- perineales Druckgefühl
- Hämaturie
- Hämatospermie

Allgemeinsymptome bei fortgeschrittener Erkrankung

- ungewollte Gewichtsabnahme
- Leistungsknick
- Anämie
- paraneoplastische Syndrome, z. B. Thromboseneigung, siehe auch Leitlinie TE bei Tumorpatienten

Weitere häufigere Symptome aufgrund von Metastasen sind Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen bei Skelettmetastasen. Seltene Komplikationen sind Lymphödem bei ausgeprägten iliakalen Lymphknotenmetastasen, neurologische Symptome bei cerebraler Metastasierung oder bei spinaler Kompression durch Wirbelkörpermetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und / oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung.

4 Diagnose

4.1 Primärdiagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen oder laborchemischen Verdachtsdiagnose [2,7], s. Tabelle 2. Eine weiterführende Diagnostik ist nicht sinnvoll, wenn das Ergebnis aufgrund der persönlichen Entscheidung des Patienten oder aufgrund limitierender Komorbidität nicht therapie-relevant ist.

Tabelle 2: Diagnostik bei V.a. Prostatakarzinom

Untersuchung	Anmerkungen
---------------------	--------------------

Tabelle 2: Diagnostik bei V.a. Prostatakarzinom

digitale rektale Untersuchung (DRU)	
PSA Bestimmung quantitativ	Berücksichtigung von Störfaktoren wie Harnverhalt, akute Prostatitis, vorherige Manipulation an der Prostata (z. B. DRU, Katheterismus, Rektoskopie / Koloskopie)
Stanzbiopsie	wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> • karzinomverdächtiger Befund bei der DRU <u>und / oder</u> • kontrollierter PSA-Wert ≥ 4 ng / ml <u>oder</u> • PSA-Anstieg $\geq 0,75$ ng / ml / Jahr

Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle und unter Antibiotikaschutz erfolgen. In der Regel sollen 10 bis 12 Gewebezylinder entnommen werden. Grundlage der weiteren Behandlungsempfehlung an den Patienten ist die qualitätsgesicherte, pathohistologische Aufarbeitung und Befundung [2].

4.2 Klassifikation und weitere Diagnostik (Staging)

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien (Tabelle 3), die Klassifikation prognostisch relevanter histologischer Parameter nach dem Gleason Score [9].

Tabelle 3: Klassifikation der Tumorstadien (klinisch, TNM, UICC)

klinisches Stadium	UICC Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen	Grading
lokal begrenzt	I II	T1a T1a T1b - 2c	N0 N0 N0	M0 M0 M0	G1 G2 - 4 jedes G
lokal fortgeschritten	III IV	T3a T3b T4	N0 N0 N0	M0 M0 M0	jedes G jedes G jedes G
metastasiert ¹	IV	jedes T	N1 jedes N	M0 M1a-1c	jedes G jedes G

Legende: ¹Dieses Stadium wird auch als fortgeschritten (advanced) bezeichnet.

Der Gleason-Score ist ein histologisches Maß für die Malignität des Tumorgewebes. Er unterscheidet 5 Differenzierungsgrade. Hochdifferenziertes Gewebe wird mit einer 1, entdifferenziertes Gewebe mit einer 5 bewertet. Der Gleason-Score besteht aus zwei Zahlen:

1. Zahl häufigster Differenzierungsgrad in den Stanzbiopsien
2. Zahl zweithäufigster Differenzierungsgrad in den Stanzbiopsien

Für das lokal begrenzte Karzinom wird auf der Basis von Gleason Score, T Kategorie und PSA Wert eine zusätzliche Einteilung in drei Risikostufen vorgenommen, siehe Abbildung 1. Diese Einteilung ist auch die Basis der Empfehlungen für weiterführende bildgebende Diagnostik.

Abbildung 1: Risikostratifikation und weiterführende Diagnostik des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
Primärtumor, cT	cT1 / 2a	cT2b	cT2c ¹ / 3
	und	oder	oder
PSA Wert in ng / ml	≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20
	und	oder	oder
Gleason Score	≤ 6	7	≥ 8
weitere Diagnostik	keine	evtl. Skelettszintigraphie	MRT oder CT Becken Skelettszintigraphie weitere Symptom-orientierte Diagnostik

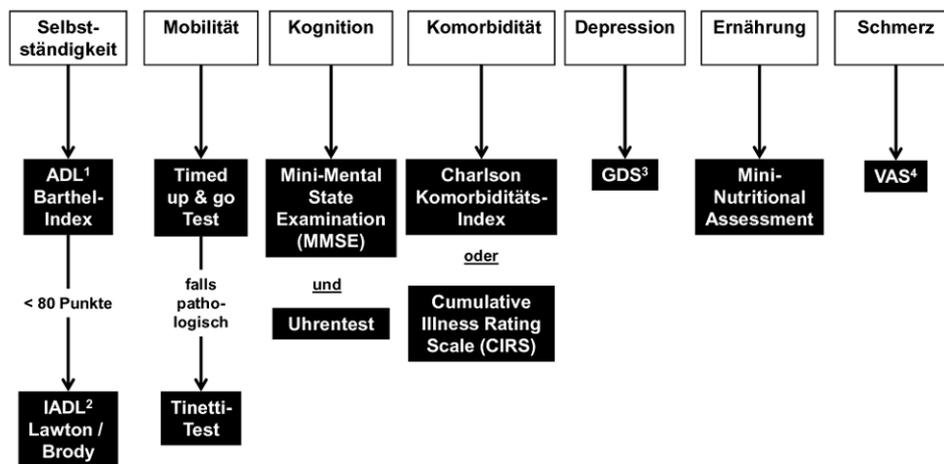
Legende: ¹Die Zuordnung des Stadiums cT2c ist uneinheitlich. Es wird entweder der mittleren oder der hohen Risikogruppe zugeordnet [EAU, ESMO]

Die Positronenemissionstomographie (PET-CT) gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms.

4.3 Geriatrisches Assessment

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Abbildung 2 und Wissensdatenbank Geriatrisches Assessment [10]. Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Selbstständigkeit, Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

Abbildung 2: Tests für das Geriatrische Assessment

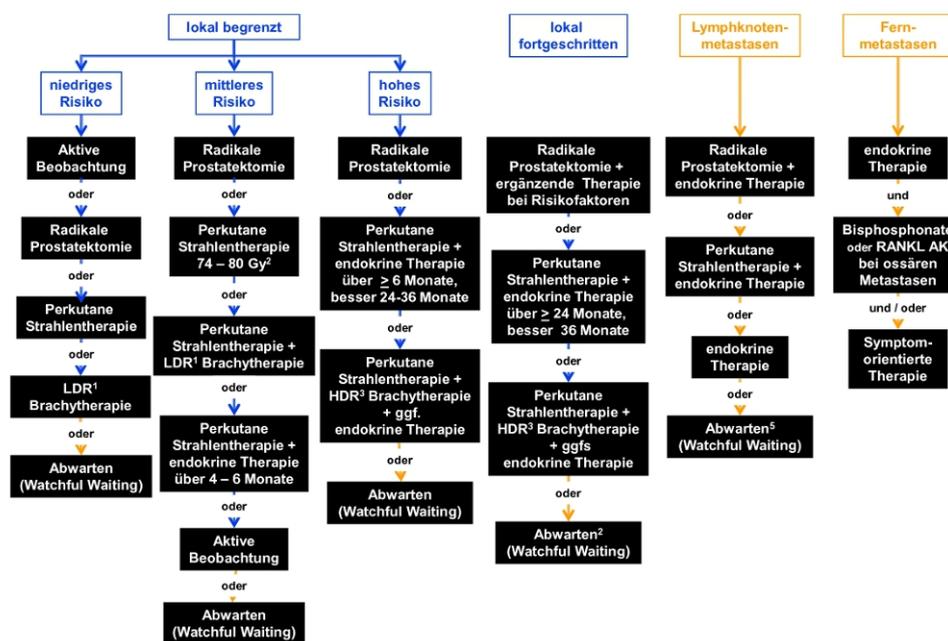


Legende: ¹ADL - Activity of Daily Living; ²IADL - Instrumental Activities of Daily Living; ³GDS - Geriatrische Depressionsskala; ⁴VAS - Visuelle Analogskala;

5 Therapie

Die Behandlung erfolgt stadienabhängig. Aktuell gibt es in allen Stadien des Prostatakarzinoms mehrere Therapiemöglichkeiten [2,7]. Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen ist die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung. Die umfassende Information des Patienten ist Voraussetzung für seine autonome Entscheidung. Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in Abbildung 3 dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 3: Algorithmus für die Primärtherapie



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie; ¹LDR - Low Dose Rate; ²Gy - Gray; ³HDR - High Dose Rate; ⁴RANKL AK - Antikörper gegen den RANK Liganden; ⁵bei asymptomatischen Patienten;

5.1 Stadienabhängige Therapie

5.1.1 Lokal begrenzt - niedriges Risiko

Bei diesen Patienten besteht eine hohe Heilungschance durch Operation oder Bestrahlung, aber auch die Gefahr einer Übertherapie. Optionen sind:

- Aktive Beobachtung (Active Surveillance)
- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata mit 74 - 80 Gy
- LDR - Brachytherapie mit ¹²⁵Iod in einer Dosis von 145 Gy
- Abwarten - palliativer Therapieansatz

Beobachtungsstudien zeigen für alle Therapieoptionen eine Prostatakrebspezifische Überlebensrate zwischen 90 und 97 % nach 10 Jahren.

5.1.2 Lokal begrenzt - mittleres Risiko

Die Gruppe der Patienten mit intermediärem Risiko ist heterogen. Die Heilungschancen durch Operation oder Bestrahlung sind hoch, es besteht aber auch die Gefahr einer Übertherapie. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata
 - mit 74 - 80 Gy oder
 - in Kombination mit LDR Brachytherapie oder
 - in Kombination mit endokriner Therapie über 4 - 6 Monate
- Aktive Beobachtung (Active Surveillance) bei Anwendung erweiterter Kriterien
- Abwarten - palliativer Therapieansatz

5.1.3 Lokal begrenzt - hohes Risiko

Aufgrund des hohen Progressionsrisikos wird die unmittelbare Einleitung einer kurativen Therapie empfohlen. Alternative bei Kontraindikationen ist ein palliativer, symptom-orientierter Ansatz. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata
 - in Kombination mit endokriner Therapie über 6 Monate, besser 24 - 36 Monate, oder
 - in Kombination mit HDR Brachytherapie, ggf. mit endokriner Therapie
- Abwarten - palliativer Therapieansatz

5.1.4 Lokal fortgeschritten

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom werden lokale Verfahren und ggf. endokrine Therapie kombiniert. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie
 - plus postoperative Bestrahlung bei positiven Resektionsrändern
 - Salvage Bestrahlung bei postoperativem PSA Wert > Nullbereich
 - plus ggf. endokrine Therapie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata
 - in Kombination mit endokriner Therapie über 3 Jahre oder
 - in Kombination mit HDR Brachytherapie und ggf. endokrine Therapie
- Abwarten bei asymptomatischen Patienten

5.1.5 Lymphknotenmetastasen

Bei der großen Mehrzahl der Patienten mit positivem Lymphknotenbefund ist die Therapie palliativ. In Abhängigkeit von den individuellen Risikofaktoren und dem

Therapieansprechen kann die Prostatakrebs-spezifische Überlebensrate nach 10 Jahren aber bei bis zu 80 % liegen. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie plus endokrine Therapie über mindestens 2 Jahre
- Perkutane Bestrahlung plus begleitende endokrine Therapie über 3 Jahre
- Endokrine Therapie ohne lokale Primärtherapie
- Abwarten bei asymptomatischen Patienten

5.1.6 Fernmetastasen - hormonsensitiv

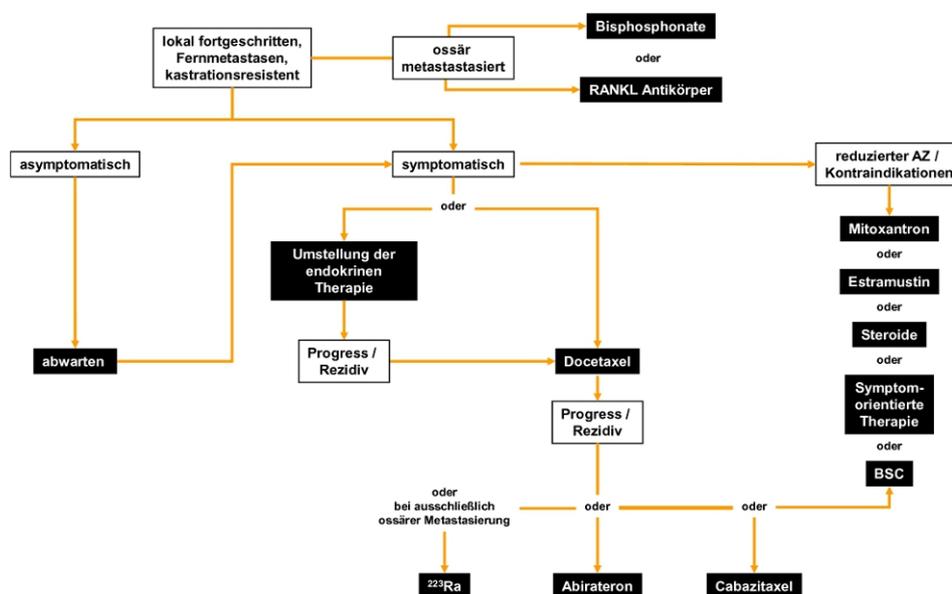
Die Therapie ist palliativ. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Optionen sind:

- Endokrine Therapie
- Bisphosphonate oder RANKL Antikörper bei ossären Metastasen
- Symptom - orientierte, palliative Therapie
- Abwarten bei asymptomatischen Patienten

5.1.7 Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Die Therapie ist palliativ. Sie richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz, siehe Abbildung 4.

Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms



Legende: ¹symptomatisch: in die Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel wurden auch Patienten mit einem PSA Anstieg in drei konsekutiven Messungen aufgenommen.

Optionen sind

- Umstellung der endokrinen Therapie
- Chemotherapie
- Bisphosphonate oder RANKL Antikörper bei ossären Metastasen
- Symptom - orientierte Therapie
- Abwarten bei asymptomatischen Patienten

5.1.8 Rezidiv

Die große Mehrzahl von Rezidiven nach kurativer Therapie wird durch einen Anstieg des PSA Wertes diagnostiziert. Salvage - Prostatektomie und - Bestrahlung haben einen kurativen Anspruch. Entscheidungskriterien und Therapieoptionen sind abhängig von der Art der Primärtherapie. Zu unterscheiden sind

Biochemischer Progress / Lokalrezidiv nach Radikaler Prostatektomie

Das Rezidiv ist definiert als ein PSA Wert $> 0,2$ ng / ml in mindestens zwei Messungen. Optionen sind

- Bestrahlung der Prostataloge
- Abwarten bei
 - PSA Verdopplungszeit > 10 Monate
 - Intervall zwischen Operation und Rezidiv > 2 Jahre
 - primärer Gleason Score < 8

Lokales Rezidiv nach Bestrahlung

Das Rezidiv ist definiert als ein PSA Wert > 2 ng / ml über dem postradiotherapeutischen Nadir in mindestens zwei Messungen. Optionen sind

- Prostatektomie
- Endokrine Therapie
- Abwarten: Kriterien können sich am Lokalrezidiv nach Radikaler Prostatektomie orientieren

Metastasen

Die Therapieoptionen entsprechen denen der Primärtherapie bei Patienten mit Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen.

5.2 Therapieoptionen

5.2.1 Aktive Beobachtung - Active Surveillance

Das Konzept wurde entwickelt, um Übertherapie bei Niedrig-Risiko-Patienten zu vermeiden - ohne Aufgabe des kurativen Anspruchs. Die Selektionskriterien wurden aus der publizierten Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit übernommen [11], ergänzt durch quantitative histologische Parameter, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Kriterien für Selektion, Überwachung und Intervention von Active Surveillance Patienten*

Parameter	Eingangskriterien- alle obligat -	Verlaufskontrollen	Interventionskriterien -ein Kriterium obligat-
PSA	≤ 10 ng / ml	alle 3 Monate über 2 Jahre, dann alle 6 Monate	PSA DT ² < 3 Jahre
Gleason-Score	≤ 6	Biopsie nach 6 - 12 Monaten dann alle 3 - 4 Jahre	> 6
cT Stadium	1 - 2a		
Histologie	Tumor in ≤ 2 Stanz- zen Tumorbefall / Stanze ≤ 50 %		Tumor in > 2 Stanz- en Tumorbefall / Stanze > 50 %
Beschwerden			symptomatischer Progress

Legende: ¹weiter gefasste Eingangskriterien, ²PSA DT - PSA Verdopplungszeit (Doubling Time); *Referenz: [2, 11]

In anderen Studien werden etwas weiter gefasste Eingangskriterien (PSA \leq 15, Gleason -Score 7, cT2) verwandt und weitere Parameter wie prognostische Scores, Alter, Komorbidität und Lebensqualität mitbewertet [7].

5.2.2 Operation

Die Operation wird bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom in kurativer Absicht durchgeführt. Standard ist die radikale Prostatektomie. Onkologisches Ziel ist die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern. Die perioperative Mortalität liegt unter 2 % [7]. Belastende Langzeitnebenwirkungen sind vor allem obstruktive Miktionsbeschwerden, Harninkontinenz und erektile Dysfunktion.

5.2.2.1 Radikale Prostatektomie

Operationsmethoden bzw. -zugänge sind:

- retropubisch
- perineal
- laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal)
- Roboter-assistiert (intra- oder extraperitoneal)

Getrennte Beobachtungsstudien zu den einzelnen Operationsverfahren zeigen vergleichbar gute onkologische Langzeitergebnisse. Die Entscheidung für eine bestimmte Operationstechnik hängt vor allem von der Erfahrung des jeweiligen Zentrums, von Kontraindikationen und von den Präferenzen des Patienten ab.

Nerverhaltende Operationstechniken können das Risiko der erektilen Dysfunktion vermindern. Im Einzelfall ist der Einsatz ein- oder beidseitiger, nerverhaltender Operationstechniken gegen das Risiko einer R1 Resektion abzuwägen [7].

5.2.2.2 Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie erlaubt eine präzisere Beurteilung des Krankheitsstadiums durch die pathohistologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten. Die Prognose der Patienten wird durch die Lymphadenektomie nicht verbessert.

Wird eine Lymphadenektomie durchgeführt, sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, umso höher ist die Rate an positiven Befunden. Bei Niedrigrisiko - Patienten wird eine Lymphadenektomie nicht empfohlen. Bei Patienten mit höherem Risiko ist der potenzielle Erkenntnisgewinn durch gegen die postoperativen Komplikationen abzuwägen i. e. Lymphozelen, venöse Thrombembolien, Lymphödem [2].

5.2.2.3 Adjuvante / ergänzende Therapie nach radikaler Prostatektomie

Nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie liegt der postoperative PSA Wert im Nullbereich. Falls dies nicht erreicht wird, ist eine Salvage Bestrahlung und ggf. eine ergänzende endokrine Therapie indiziert. Bei positiven Schnitträndern in der pathohistologischen Begutachtung ist eine ergänzende Bestrahlung indiziert.

Eine ergänzende endokrine Therapie, ggf. mit perkutaner Strahlentherapie, kann bei positivem Lymphknotenbefund eingeleitet werden. Alternatives Konzept ist die Einleitung der endokrinen Therapie bei Anstieg des PSA Wertes.

Eine adjuvante Chemotherapie ist beim Prostatakarzinom nicht indiziert.

5.2.3 Bestrahlung

Die Bestrahlung wird in kurativer Absicht durchgeführt. Sie ist eine Alternative zur radikalen Prostatektomie mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen [12]. Die Bestrahlung kann als perkutane Strahlentherapie, als LDR-Brachytherapie oder in Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit HDR-Brachytherapie durchgeführt werden.

5.2.3.1 Perkutane Strahlentherapie (Teletherapie) der Prostata

Die Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie sind dosisabhängig, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Dosierungen von 74 - 80 Gy führen zu einer signifikanten Reduktion der biochemischen Progressionsraten im Vergleich zu Dosierungen von 64 - 70 Gy, allerdings ohne Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Aktuell wird eine Dosis von ≥ 72 Gy [2] bzw. ≥ 74 Gy und < 80 Gy [7] empfohlen. Die perkutane Strahlentherapie der Prostata wird auf der Basis dreidimensionaler Bestrahlungsplanung durchgeführt [2]. Hauptnebenwirkungen entstehen durch die Strahlenbelastung des Rektums (veränderter Stuhlgang, rektale Blutung) sowie von Blase und Urethra (Zystitis, Dysurie, Funktionsstörungen). Weitere Nebenwirkungen sind erektile Dysfunktion und ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien.

Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) kann das Nebenwirkungsrisiko reduzieren. Der Gewinn der IMRT ist beim Prostatakarzinom nicht durch randomisierte Studien belegt.

5.2.3.2 Low Dose Rate Brachytherapie (LDR - Brachytherapie)

Low-Dose-Rate- Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) wird in Deutschland mit ^{125}I durchgeführt. Die Implantate werden perineal dauerhaft in einer Dosis von 145 Gy appliziert. Hauptnebenwirkungen der Brachytherapie sind Funktionsstörungen des Harntraktes und erektile Dysfunktion. Die Strahlenbelastung des Rektums ist geringer als bei perkutaner Bestrahlung, die Belastung der Harnröhre höher.

Besonderheit der LDR Brachytherapie ist ein transienter Anstieg des PSA Wertes, der sogenannte PSA Bounce. Er tritt bei bis zu 40 % der Patienten auf und hat keine klinische Relevanz.

5.2.3.3 High Dose Rate Brachytherapie (HDR - Brachytherapie)

Die High Dose Rate Brachytherapie (HDR - Brachytherapie) ermöglicht eine dosintensivierte, temporäre Bestrahlung der Prostata mittels transrektaler Sonde in Afterloading Technik. In Kombination mit perkutaner Bestrahlung ist sie eine Option zur Dosisescalation für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mittleren und hohen Risikos sowie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Ergebnisse randomisierter Studien zum Vergleich einer perkutanen Strahlentherapie mit Dosierungen von 74 - 80 Gy versus der Kombination von perkutaner Strahlentherapie plus HDR Brachytherapie liegen nicht vor.

5.2.3.4 Perkutane Strahlentherapie des Beckens (Lymphabflusswege)

Die Daten zur Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete sind widersprüchlich und nicht abschließend beurteilbar. In konventioneller Bestrahlungstechnik ist die Nebenwirkungsrate erhöht, mit intensitätsmodulierter Bestrahlung signifikant niedriger.

5.2.3.5 Perkutane Strahlentherapie plus endokrine Therapie

Die Kombination von perkutaner Strahlentherapie (64 - 70 Gy) und endokriner Therapie führt bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikos sowie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung der Progressionsrate und kann die Überlebenszeit verlängern, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Der positive Einfluss der endokrinen Therapie ist unabhängig davon, ob sie neoadjuvant, parallel zur Strahlentherapie und / oder adjuvant durchgeführt wurde.

Für Patienten mit intermediärem Risiko wird eine Dauer der endokrinen Therapie von 4 - 6 Monaten, für Patienten mit hohem Risiko von 24 - 30 Monaten empfohlen.

Nicht geklärt ist, ob eine zusätzliche endokrine Therapie die Prognose der Patienten auch bei den heute empfohlenen, höheren Bestrahlungsdosen (74 - 80 Gy) noch weiter verbessert.

5.2.4 Abwarten - Watchful Waiting

In diesem Konzept werden Patienten erst bei symptomatischer Erkrankung behandelt. Der Therapieanspruch ist palliativ. Bisher wurden Ergebnisse von zwei prospektiv randomisierten Studien zum Vergleich von Watchful Waiting und kurativer Therapie publiziert, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . In der Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit [13] zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die radikale Prostatektomie, allerdings nur für Patienten < 65 Jahre. Da das chronologische Alter wegen der fehlenden Berücksichtigung der individuellen Komorbidität ein ungeeigneter Parameter ist, empfiehlt sich eine Orientierung an der Lebenserwartung der Patienten.

Anhaltspunkte für die Entscheidung zu einem abwartenden Verhalten sind:

- niedriges oder mittleres Risiko
- asymptomatische Patienten mit höherem Risiko
- Lebenserwartung < 10 - 15 Jahre
- Patientenpräferenz

5.2.5 Andere lokale Therapieverfahren

Verschiedene physikalische Methoden werden zur gezielten Therapie, vor allem mit Verfahren der minimal-invasiven Chirurgie, eingesetzt. Am weitesten verbreitet sind die Kryotherapie und der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU). Kontrollierte vergleichende Studien mit Langzeitbeobachtung fehlen. Diese physikalischen Verfahren sind experimentell. Ihr Einsatz wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

5.2.6 Endokrine Therapie

Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren. Die Bildung von Testosteron und seinen Derivaten, die Rezeptorbindung und die Expression von Androgenrezeptoren sind Ansatzpunkte für wirksame pharmakologische Thera-

pie. Endokrine Therapie ist hoch effektiv bei Patienten mit Prostatakarzinom. Sie wird als Erstlinientherapie in der metastasierten und zunehmend auch in der adjuvanten Situation nach Bestrahlung in kurativer Intention eingesetzt [14].

5.2.6.1 Orchiektomie

In den Jahren 1940 und 1941 publizierten Niehans bzw. Huggins ihre Beobachtungen über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms und den Effekt der Orchiektomie. Die chirurgische Kastration wurde zum Standard in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Als älteste Methode ist die bilaterale Orchiektomie etabliert. Sie eliminiert den Bildungsort von Testosteron. Die Methode ist kostengünstig. Spezifische Nachteile der Orchiektomie sind die psychische Belastung und die Irreversibilität der Androgensuppression.

5.2.6.2 GnRH Agonisten (Analoge)

GnRH Agonisten senken den Testosteronspiegel innerhalb von 3 - 4 Wochen auf Kastrationsniveau. Nach Absetzen der Medikamente ist der Effekt reversibel. Die Applikation erfolgt subkutan. Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Formen der Androgensuppression, Die erste Applikation von GnRH Analoga induziert einen kurzfristigen Anstieg des Testosteronspiegels und einen PSA Anstieg mit dem Risiko einer initialen Verschlechterung der klinischen Symptomatik (Flare Phänomen). Durch die gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen in den ersten beiden Therapiewochen kann dieser Effekt verhindert werden. Zu den GnRH Agonisten gehören Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Buserelin und Histrelin. GnRH Agonisten sind Medikamente der ersten Wahl in der endokrinen Therapie.

5.2.6.3 GnRH Antagonisten (Blocker)

Antagonisten des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH) binden kompetitiv an den Rezeptor in der Hypophyse. Die Blockade der Freisetzung von LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follkel Stimulierendes Hormon) führt innerhalb von 1 - 3 Tagen zu einer Verminderung der Testosteronproduktion auf Kastrationsniveau. Zu dieser Substanzgruppe gehören Abarelix und Degarelix. Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Formen der Androgensuppression. Bei Abarelix besteht das Risiko schwerwiegender systemischer allergischer Reaktionen. Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen randomisierter Studien stehen aus.

5.2.6.4 Antiandrogene: Bicalutamid / Flutamid

Die nicht-steroidalen Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid sind kompetitive Inhibitoren an den Androgenrezeptoren. Sie sind effektiv in der Therapie des fortgeschrittenen und des metastasierten Prostatakarzinoms. Im Vergleich mit LHRH Agonisten waren die Langzeitergebnisse bezüglich des progressionsfreien und der Gesamtüberlebens uneinheitlich mit einer Tendenz zu ungünstigeren Ergebnissen bei den nicht-steroidalen Androgenen. Vorteil dieser Substanzgruppe ist das etwas günstigere Nebenwirkungsspektrum mit geringerer Beeinträchtigung von Leistungsfähigkeit und sexuellem Interesse, verglichen mit LHRH Agonisten. Spezifische Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität.

5.2.6.5 Inhibitoren von Cytochrom P450 c17 (CYP17)

Cytochrom P450 ist ein zentrales Enzym in der Testosteronsynthese. Unspezifische (Ketoconazol, Aminogluthetimid) und spezifische Inhibitoren (Abirateron) blockieren die physiologische Androgensynthese in Hoden und Nebennieren, aber auch die autonome Produktion in den Tumorzellen. Abirateron wurde zuerst bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom im Progress unter oder nach palliativer Docetaxel-Chemotherapie getestet und führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse [15]. Spezifische Nebenwirkungen sind auf die mineralokortikoide Wirkung zurückzuführen, i. e. Ödeme, Hypertonie und Hypokaliämie.

5.2.6.6 Neue Androgenrezeptor (AR) - Antagonisten

Einer der pathophysiologischen Mechanismen des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms ist die Reaktivierung des Androgenrezeptors (AR) in den Tumorzellen trotz maximaler Androgensuppression. Hoch selektive und spezifische AR-Antagonisten bieten neue Therapieoptionen. Am weitesten in der klinischen Prüfung ist MDV3100. Eine große Phase III Studie wurde abgeschlossen, die Ergebnisse sind noch nicht publiziert, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse .

5.2.6.7 Cyproteronacetat

Cyproteronacetat ist ein steroidales Antiandrogen. Es blockt sowohl Androgenrezeptoren als auch die Freisetzung von Gn RH. Cyproteron wird seit über 40 Jahren in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms eingesetzt. Trotzdem gibt es nur wenige Daten zu Langzeitergebnissen. Im Vergleich mit LHRH Agonisten ist das progressionsfreie Überleben etwas kürzer, in der Kombination verhindert es das Flare Phänomen. Eine spezifische Nebenwirkung ist die Hepatotoxizität.

5.2.6.8 Maximale Androgenblockade

Die Kombination von Androgensuppression (Androgendeprivation) und Antiandrogenen wird als maximale Androgenblockade bezeichnet. In mehreren klinischen Studien wurde die maximale Androgenblockade mit der Androgensuppression (Orchiektomie oder LHRH Agonisten) bei Patienten mit lokal begrenztem und / oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verglichen. Die Ergebnisse sind uneinheitlich, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse . In Metaanalysen zeigt sich ein leichter, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Kombinations-therapie. Sie ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate assoziiert [16].

5.2.6.9 Intermittierende Therapie

Zu Reduktion der Nebenwirkungen einer langfristigen Androgensuppression wurde das Konzept der intermittierenden Therapie eingeführt und vor allem in Phase II Studien getestet. In einer aktuell publizierten Phase III Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen der intermittierenden und der kontinuierlichen Therapie. Unter der intermittierenden

Therapie hatten Patienten signifikant weniger Nebenwirkungen und eine signifikante höhere Lebensqualität, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse .

5.2.6.10 Antiandrogenentzug

Das Absetzen einer längerfristigen, antiandrogenen Therapie führt bei 15 - 30 % der Patienten zu einem Rückgang des PSA Wertes. Dieser Effekt kann über mehrere Monate anhalten, ist aber in der Regel nur von kurzer Dauer. Die klinischen Remissionsraten liegen unter 5 %, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom .

5.2.6.11 Umgang mit Nebenwirkungen der Androgensuppression

Die Nebenwirkungen der langfristigen Androgensuppression können erheblich sein und sind im Einzelfall gegen den onkologischen Gewinn dieser Therapie abzuwägen. Häufig sind Hitzewallungen (55 - 80 %), Gynäkomastie und Brustschmerz, Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit (Fatigue), metabolische Veränderungen mit Zunahme des Körperfetts und verminderter Glukosetoleranz, Osteoporose und Anämie. Patienten mit vorbestehenden kardialen Risikofaktoren (koronare Herzkrankheit, Z. n. Myokardinfarkt) haben eine erhöhte Mortalität unter antiandrogener Therapie. Empfehlungen zur spezifischen Prävention oder Therapie von belastenden Nebenwirkungen der Androgensuppression sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Nebenwirkungen der langfristigen Androgensuppression

Nebenwirkung	Risikofaktoren	Therapieempfehlungen
Anämie	<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • andere hämatologische Erkrankung, z. B. MDS • Knochenmarkskarzinose 	Symptom-orientiert <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionen • evtl. Erythropoietin¹ • evtl. Eisen intravenös
erektile Dysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • vorbestehende Erektionsstörung 	Phosphodiesterase 5 Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> • Sildenafil • Tadalafil • Vardenafil
Gynäkomastie		<ul style="list-style-type: none"> • prophylaktische Bestrahlung¹ • Tamoxifen^{1, 2} • Mastektomie
Hitzewallungen		<ul style="list-style-type: none"> • evtl. Cyproteronacetat • evtl. Antidepressiva (Venlafaxin) • evtl. Clonidin

Tabelle 5: Nebenwirkungen der langfristigen Androgensuppression

kardiovaskuläre Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • koronare Herzkrankheit • Z. n. Myokardinfarkt • schwere Herzinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Aktivität • ggf. Gewichtabnahme • ggf. Ernährungsumstellung • nicht rauchen
Libidoverlust		keine spezifische Therapie
metabolisches Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Fettstoffwechselstörung • Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Aktivität • ggf. Gewichtabnahme • ggf. Ernährungsumstellung
Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> • geringe körperliche Aktivität • fehlende Sonnenexposition • Vitamin D Mangel 	<ul style="list-style-type: none"> • körperliche Aktivität • Calcium 1.000 mg + Vitamin D 400 IU • Zoledronat¹ • Denosumab¹

Legende: ¹siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom ;²Off-Label-Use

5.2.7 Chemotherapie

Chemotherapie ist indiziert beim hormonrefraktären Prostatakarzinom, siehe Abbildung 3. Mit unterschiedlichen Substanzen kann bei bis zu 50 % der Patienten ein Rückgang der PSA Werte um mindestens 50 % erreicht werden. Die objektiven Remissionsraten messbarer Tumormanifestationen liegen unter 20 %, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse .

In den randomisierten Studien wurde die Chemotherapie zusammen mit niedrigdosierten Steroiden (Prednisolon oder Prednison 5 mg 2 x / Tag oder 10 mg 1 x / Tag) gegeben. Sie gehören jetzt zum Standard in der Applikation dieser systemischen Therapie, siehe [Prostatakarzinom Systemtherapie](#).

5.2.7.1 Erstlinientherapie

Standard ist die dreiwöchentliche Gabe von dreiwöchentliche Docetaxel mit Prednison oder Prednison [17]. Indikation für die Einleitung der Therapie sind Tumorassoziierte Symptome. Auch ein Anstieg des PSA-Wertes, bestätigt in zwei konsekutiven Messungen von mindestens 1 Woche, kann zum Beginn einer Chemotherapie führen. Erstes Ziel ist die Symptomlinderung. Weitere Ziele sind die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit.

5.2.7.2 Zweitlinientherapie nach Docetaxel

Die Optionen in der Zweitlinie haben sich aktuell deutlich erweitert, so dass hier eine Differenzialtherapie möglich ist, siehe Abbildung 3. Zur Verfügung stehen

- Abirateron
- Cabazitaxel
- ^{223}Ra
- andere Chemotherapie: Docetaxel-Retherapie, Estramustin, Mitoxantron
- Best Supportive Care einschl. Symptom-orientierter Therapie und Steroiden

Abirateron, Cabazitaxel und ^{223}Ra führen jeweils zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,4 bis 3,9 Monate. Ergebnisse direkter Vergleiche zwischen diesen drei Substanzen liegen nicht vor.

Für die Mehrzahl der Patienten bietet sich bei Docetaxel-Refraktärität oder im Rezidiv eine Sequenztherapie an. Diese beginnt mit Abirateron aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils. Bei Kontraindikationen oder relevanter Komorbidität (siehe Kapitel 5.2.6.5.), bei Abirateron-Refraktärität, im Rezidiv oder bei belastenden Nebenwirkungen wird die Behandlung mit Cabazitaxel empfohlen. Zu relevanter Komorbidität und Kontraindikationen bei Cabazitaxel siehe Kapitel 5.2.7.7. Bei ausschließlich ossärer Metastasierung und keiner Einschränkung der Knochenmarksreserve kann ^{223}Ra in der Sequenz vor Abirateron aber auch vor Cabazitaxel gegeben werden.

5.2.7.3 Therapiedauer

Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Ansprechen und von der Verträglichkeit. In den Zulassungsstudien wurde die Therapie mit Docetaxel, Cabazitaxel oder mit Mitoxantron jeweils maximal über 10 Zyklen durchgeführt.

Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um mindestens 50 % unter einer Docetaxel-Therapie haben eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit keinem oder geringem Ansprechen (20,8 vs 11,4 Monate).

Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, i. e. ECOG > 2, ist der Nutzen einer Chemotherapie nicht belegt.

5.2.7.4 Docetaxel

Docetaxel gehört zu den Taxanen. In einer randomisierten klinischen Studie zur Erstlinientherapie führte die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um 2,9 Monate im Vergleich zu Mitoxantron, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse . Die Remissionsraten lagen bei 12 %, der PSA Wert sank bei 45 % der Patienten. Die Lebensqualität wurde signifikant verbessert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren: Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit / Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Die Rate Therapie - assoziierter Todesfälle lag bei 0,3 %.

Eine Alternative ist die wöchentliche Applikation von Docetaxel. Sie ist gleich effektiv in der Senkung des PSA Wertes, führt aber nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron. Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei der dreiwöchentlichen Gaben, das Risiko für eine Neutropenie Grad 3 / 4 ist aber sehr gering (2 %).

Analog zu den Zulassungsstudien wird in der Erstlinientherapie eine Behandlung bis zu 10 Zyklen empfohlen. Eine Fortsetzung der Chemotherapie bei Krankheitsprogress ist nicht sinnvoll. Bei einem Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie ist eine erneute Therapie mit Docetaxel möglich, falls keine limitierenden Nebenwirkungen aufgetreten sind. Sie kann bei bis zu 50 % der Patienten es zu einem erneuten Rückgang des PSA-Wertes führen. Das Intervall zwischen Erstlinien- und Retherapie soll mindestens 3 Monate betragen.

5.2.7.5 Mitoxantron

Mitoxantron gehört zur Gruppe der Anthrazykline und Anthracene. In einer randomisierten Studie in der Erstlinientherapie führte Mitoxantron zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptome, zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens um 1,4 Monate gegenüber einer Kontrollgruppe, aber nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse. In aktuelleren Studien waren die medianen Überlebenszeiten unter Therapie mit Mitoxantron kürzer im Vergleich zu Docetaxel in der Erstlinientherapie und zu Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den randomisierten Studien zur Erstlinientherapie auftraten, waren: Übelkeit / Erbrechen (38 %), Fatigue (35 %) und verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (22 %). Die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle in der Erstlinientherapie lag bei 0 - 0,3 %, in der Zweitlinientherapie bei 2 %.

5.2.7.6 Estramustin

Estramustin ist ein Kombinationspräparat aus Nitrogenmustard und Östradiol. Es hat hormonelle und zytostatische Wirkung. In der Monotherapie senkt Estramustin den PSA Wert bei bis zu 30 % der Patienten, ohne signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie oder das Gesamtüberleben. Belastende Nebenwirkungen sind die Folgen der Hormontherapie mit erhöhter Neigung zu venösen Thrombembolien, kardiovaskulären Komplikationen, peripheren Ödemen und Gynäkomastie sowie Übelkeit und Erbrechen. In Kombinationschemotherapie steigert Estramustin die Ansprechraten und verlängert in der Metaanalyse auch die Zeit zum PSA Progress und die Gesamtüberlebenszeit. Estramustin wird oral appliziert.

5.2.7.7 Cabazitaxel

Cabazitaxel gehört zu den Taxanen. Cabazitaxel wurde als Zweitlinientherapie nach Docetaxel in einer randomisierten klinischen Studie versus Mitoxantron bei Patienten in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) getestet, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse [18]. Die Remissionsrate (RECIST) lag bei 14,4 %, die PSA Ansprechrate bei 39,2 %. Die mediane Überlebenszeit wurde um 2,4 Monate verlängert. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patienten in der Zulassungsstudie auftraten, waren: Neutropenie (82), Anämie (11) und Diarrhoe (6). Die Rate potenziell Therapie-assoziiierter Todesfälle lag bei 5 %, die relativ häufigsten Todesursachen waren Folgen der Neutropenie und kardiale Komplikationen.

5.2.7.8 Andere Substanzen

Ebenfalls zu einem mindestens 50 %igen Rückgang der PSA Werte kommt es unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (20 %), Platinderivaten (25 %), Vincaalkaloiden (10 %) oder Anthrazyklinen (50 %). Es fehlen Daten zu einer signifikanten Verbesserung klinischer Symptome oder zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

5.2.8 Immuntherapie

Aktuelle Studien zeigen die Wirksamkeit von Behandlungsansätzen zur Stimulation des körpereigenen Immunsystems bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. In Deutschland, in Österreich und in der Schweiz ist die Immuntherapie beim Prostatakarzinom nicht zugelassen.

5.2.8.1 Sipuleucel-T

Diese Vakzine beruht auf der *ex vivo* Aktivierung mittels Leukapherese gewonnener autologer Leukozyten mit dem rekombinanten Fusionsprotein PAP-GMCSF (saure Prostataphosphatase und Granulozyten Makrophagen Kolonie - stimulierender Faktor), siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse . Die Retransfusion der aktivierten Leukozyten erfolgt dreimal im Abstand von 2 Wochen. Bei asymptomatischen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde die Überlebenszeit um 4,1 Monate verlängert. Sipuleucel-T hatte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Hauptnebenwirkungen Grad 3 und 4 waren Schüttelfrost (1,2 %) und Kopfschmerzen (0,3 %).

5.2.8.2 PROSTVAC-VF

PROSTVAC-VF besteht aus zwei rekombinanten, PSA-Transgene enthaltenden viralen Vektoren und den drei kostimulierenden Molekülen B7.1, ICAM und LFA-3. Die subkutane Applikation der Substanz zusammen mit GM-CSF erfolgt 7mal im Abstand von 2 bzw. 4 Wochen. In einer kleineren, randomisierten Studie wurde die Überlebenszeit von wenig symptomatischen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom signifikant verlängert. PROSTVAC-VF hatte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Ergebnisse größerer klinischer Studien stehen aus.

5.2.9 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung [2, 7, 19]. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression in Verbindung mit einer anschließenden Bestrahlung. Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Bisphosphonaten oder dem RANKL Antikörper Denosumab.

Denosumab hat eine höhere Wirksamkeit als Zoledronat. Der Unterschied ist statistisch signifikant, in absoluten Zahlen gering, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Gabe von Denosumab empfohlen. Bei Patienten mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bisphosphonaten besteht keine Indikation zum Wechsel der Präparate. Belastende Nebenwirkung dieser medikamentösen osteoprotektiven Maßnahmen sind Kiefernekrosen. Die Inzidenz ist bei den Bisphosphonaten und beim RANKL Antikörper vergleichbar.

5.2.9.1 Bisphosphonate

Positive Studien gibt es zu Zoledronat und Clodronat. Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom führte die Therapie mit Zoledronat zu einer signifikanten Senkung des Risikos ossärer Komplikationen. Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom war die Therapie mit Clodronat mit einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit assoziiert, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die Rate ossärer Komplikationen, siehe Studienergebnisse Prostatakarzinom . Bisphosphonate sind auch indiziert bei Hyperkalzämie. Informationen zum Zulassungsstatus der Bisphosphonate siehe Anhang - Zulassungsstatus von Medikamenten.

5.2.9.2 RANKL - Antikörper

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an den RANK Liganden bindet, dadurch die Aktivierung von RANK verhindert und die Osteoklastenaktivierung inhibiert. In einer multizentrischen Studie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom im Vergleich mit Zoledronat war Denosumab mindestens gleichwertig. Hauptnebenwirkungen sind Hypokalzämie und Kiefernekrosen. Die Gabe von Denosumab ist auch bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich.

5.2.9.3 Radionuklide

Alpha-Strahler sind effektiv bei Patienten mit schmerzhaften, ossären Metastasen. In einer aktuellen, großen randomisierten Studie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und ossären Metastasen wurde jetzt auch ein Überlebensvorteil durch eine Radionuklid-Therapie nachgewiesen, siehe Prostatakarzinom Studienergebnisse . Die mittlere Überlebenszeit von mit ^{223}Ra behandelten Patienten war 2,8 Monate länger als in der Kontrollgruppe. In Deutschland, in Österreich und in der Schweiz wird bisher vor allem ^{153}Sm eingesetzt.

5.2.10 Weitere, palliative Therapieoptionen

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Weitere, besonders für die palliative Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom geeignete Maßnahmen sind:

5.2.10.1 Steroide

Die Gabe von Steroiden kann relevante Symptome wie Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Mangel an Leistungsfähigkeit lindern [7]. Sie führt bei 20 - 50 % der Patienten zu einem Rückgang des PSA Wertes. Geeignet sind Dexamethason, Prednison und Prednisolon.

6 Rehabilitation

Operation, Bestrahlung und systemische Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich erfordern. Besonders belastend und durch gezielte Maßnahmen behandelbar ist die Harninkontinenz.

Rehabilitationsziele nach radikaler Prostatektomie bzw. nach externer Radiatio sind: Minderung von postradiogenen Funktionsstörungen im Hinblick auf Entleerungsstörungen von Blase und Darm, Verminderung von postoperativen Funktionsstörungen hinsichtlich einer Belastungsharninkontinenz und erektiler Dysfunktion, Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit, Abbau von Sorgen und Ängsten sowie Information und Beratung. Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

7 Nachsorge

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Das Ziel einer Verbesserung der Prognose durch strukturierte Nachsorge ist begründet durch die Möglichkeiten der Salvagetherapie bei Lokalrezidiven bzw. die frühzeitige Einleitung einer endokrinen Therapie, siehe Tabelle 6. Die prognostische Relevanz des Nachsorgekonzeptes ist nicht in prospektiven Studien evaluiert.

Tabelle 6: Nachsorge nach kurativer Therapie

Untersuchung	Monate 3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	60	72	...
Anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 6: Nachsorge nach kurativer Therapie

PSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

8 Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage 2010; 36 - 39
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom 2011, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf
3. Gallagher DJ, Feifer A, Coleman JA: Genitorurinary cancer predisposition syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 24:861-883, 2010. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.06.002
4. Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE: Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt "Familiäres Prostatakarzinom". *Urologe* 2011. DOI: 10.1007/s00120-011-2552-4
5. Klein EA, Thompson IM: Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. *World J Urol* published online, 2012. DOI: 10.1007/s00345-011-0822-9
6. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K et al.: 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Collaboration* CD007091, 2011.
7. European Association of Urology: Guidelines on Prostate cancer 2011
8. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ: Screening for prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 (Update 2010): Issue 3. ArtNr No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub2
9. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (Eds): TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell: 243-248, 2009. <http://www.uicc.org/tnm/> oder ISBN 978-1-4443-3241-4 .
10. Pallis AG, Ring A, Fortpied C et al.: EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 22:1922-1926, 2011. DOI: 10.1093/annonc/mdq687
11. Klotz L, Zhang L, Lam A et al.: Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 28:126-131, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2180
12. D'Amico AV: Risk-based management of prostate cancer. *N Engl J Med* 365:169-171, 2011. PMID: 21751910
13. Bill-Axelson A, Homberg L, Ruutu M et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1708-1717, 2011. PMID: 21542742
14. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al.: Initial hormonal management of androgen-sensitive, metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 25:1596-1605, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.579

15. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 355:1491-1498, 2000. PMID: 10801170
16. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR: Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. J Clin Oncol 29:3705-3714, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4994
17. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004. PMID: 15470213
18. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
19. Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR: Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. J Clin Oncol 29:3705-3714, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4994

9 Aktive Studien

10 medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

11 Zulassungstatus von Medikamenten

Prostatakarzinom - Zulassungstatus von Medikamenten - Endokrine Therapie

12 Studienergebnisse Prostatakarzinom

Prostatakarzinom Studienergebnisse (randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen)

13 Links

Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe, www.prostatakrebs-bps.de

14 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
Zentrum für Innere Medizin
Onkologie/Hämatologie/Knochenmark
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 7410-53962
Fax: 040 7410-58054
c.bokemeyer@uke.de

Prof. Dr. Markus Borner

Spitalzentrum
Klinik für Onkologie
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
Tel: 0041 32 324 3714
markus.borner@spital-biel.ch

PD Dr. med. Christian Kollmannsberger

British Columbia Cancer Agency
Vancouver Cancer Centre
600 West 10th Avenue
CA-V5Z4E6 Vancouver BC Canada
Tel: 001 604 877 6000 x 2674
Fax: 001 604 708 2144
ckollmannsberger@bccancer.bc.ca

Dr. med. Michael Krainer

Univ. Klinik f. Innere Medizin I, Abt. f. Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
AT-1090 Wien

Prof. Dr. med. Oliver Rick

Klinik Reinhardshöhe
Hämatologie/Onkologie
Quellenstr. 8-12
34537 Bad Wildungen
Tel: 05621 705-154
Fax: 05621 705-450
oliver.rick@klinik-reinhardshoehe.de

Dr. med. Reinhold M. Schaefer

Facharzt für Urologie
Praxis Bad Godesberg
Theaterplatz 18
53177 Bonn - Bad Godesberg
Tel: 0228 95737-0
Fax: 0228 95737-30
rmschaefer@telemed.de

Prof. Dr. med. Thomas Wiegel

Universitätsklinikum Ulm
Abteilung Strahlentherapie
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
Tel: 0731 500-56101
thomas.wiegel@uniklinikum-ulm.de

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred Wirth

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Urologie
Fetscherstr. 8
01307 Dresden
Tel: 0351 458-2447
Manfred.Wirth@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de