



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT



CLARCERT
zertifiziertes Qualitätsmanagement
ISO 9001:2008

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR
UROLOGIE UND KINDERUROLOGIE
MIT INTERDISZIPLINÄREM
PROSTATAKREBSZENTRUM

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Schostak

Direktor der Klinik

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

E-Mail: martin.schostak@med.ovgu.de
<http://urologie.uni-magdeburg.de>

Chefsekretariat: Frau Henke
Telefon: 0391/67-15036
Telefax: 0391/67-15094
E-Mail: susanne.henke@med.ovgu.de

Vorstationäre Aufnahmeambulanz:
Telefon: 0391/67-21550
Telefax: 0391/67-21553

Universitätsklinikum Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom: Unsere Zeichen: Durchwahl: Datum:
Prof. Scho/Schr 15036 18.02.2013

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

am 25. und 26. Januar 2013 fand im Januar das bisher größte interdisziplinäre Prostatakrebs-symposium Mitteldeutschlands statt. Sehr namenhafte Referenten haben in ihren Vorträgen den aktuellen Stand der Wissenschaft dargestellt. Die Diskussionen waren erfrischend und konstruktiv und wurden durch Podiumsdiskussionen zwischen den Experten abgerundet. Es hat bei ärztlichen Teilnehmern und der Industrie eine große Resonanz gehabt und darf mit über 250 Teilnehmern als sehr erfolgreich bezeichnet werden.

Wegen des großen Erfolges des Uroonkologischen Jahresauftaktes 2013 möchte ich Ihnen bereits jetzt ankündigen, dass wir auch im Folgejahr eine ähnliche Veranstaltung durchführen werden. **Bitte notieren Sie sich bereits jetzt den 24. und 25. Januar 2014 für den Uroonkologischen Jahresauftakt 2014 in Sachsen-Anhalt.** Es wird um Blasen- und Nierenkrebs gehen.

Im Folgenden möchte ich kurz die wesentlichen Inhalte des vergangenen Symposiums zusammenfassen.

Block 1: Prävention und Früherkennung

Den ersten Vortrag hielt Herr **Prof. Dr. Bernd Jürgen Schmitz-Dräger** aus Fürth. Sein Vortrag drehte sich vor allem um das metabolische Syndrom und dessen Zusammenhang mit Prostatakrebs. Selen, Lycopene und andere Substanzen, welche teilweise als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden können, zeigen nach neuestem Kenntnisstand keine kanzeroprotektive Wirkung. Prof. Schmitz-Dräger erwähnte Störgrößen bei der PSA-Bestimmung: Acetylsalicylsäure, Statine und H2-Blocker. Mehrere große Kohortenstudien sprechen dafür, dass Menschen, die eines dieser Medikamente zu sich nehmen, einen um etwa 10% niedrigen PSA-Wert haben. Möglicherweise beruht der angenommene präventive Effekt von ASS und Statine aber lediglich darauf, dass die Patienten weniger biopsiert werden.

Den zweiten Vortrag hielt Herr **Prof. Dr. med. Lothar Weißbach** aus Berlin zum Thema Krebsfrüherkennung.

Er stellte den Stand der Wissenschaft für den Prostatakrebs sehr eindrucksvoll dar und verglich die Nutzen-Schaden-Bilanz mit anderen Früherkennungsverfahren bei Mammakarzinom und Kolonkarzinom. Für Früherkennung spricht, dass die Sterblichkeit möglicherweise in geringem Maß gesenkt wird, gegen Früherkennung spricht das erhebliche Maß der Überdiagnostik, begleitet durch eine Reihe von Patienten, die trotz Früherkennung nicht gerettet werden können. Die Zahl der tatsächlich profitierenden Patienten ist gering. Eine Lebensverlängerung oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch ein PSA-Screening konnte, so Prof. Weißbach bisher nicht nachgewiesen werden.

Prof. Dr. med. Christian Schwentner aus Tübingen erläuterte ausführlich, welche Biomarker derzeit zur Verfügung stehen. Im Bereich der PSA-Diagnostik handelte es sich dabei nicht nur um das freie PSA, die PSA Velocity und die PSA-Doubling-Time, sondern auch ein neues Verfahren namens PHI: Prostate Health Index. Er resultiert aus der Kombination von drei automatischen Bluttests, nämlich PSA, Freies PSA und Pro-PSA. Er eignet sich insbesondere bei Patienten mit einem PSA von 2 bis 10 ng/ml und ist ein vollautomatisiertes System. Des Weiteren zeigte Prof. Schwentner einen Ausblick auf überwiegend sehr teure und hochkomplexe Laborverfahren, die zum Teil bereits jetzt vor allem bei weit fortgeschrittener Erkrankung zum Einsatz kommen: TRMPRSS2 als Urinmarker bzw. CTC (zirkulierende Tumorzellen) zur Therapieüberwachung bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen. Abschließend gab er einen Ausblick auf die Zukunft. 2013 wurde erstmals nachgewiesen, dass sogar in Formalin-fixierten Paraffinbiopsien sequenzierbare DNA-Abschnitte verbleiben. Dieses Verfahren nennt sich „Targeted Next-Generation Sequencing“ und könnte möglicherweise die Öffnung eines endlosen Archivs für die molekulare Forschung bedeuten.

Podiumsdiskussion 1: Das zertifizierte Prostatakrebszentrum

Zunächst hielt Herr **Prof. Dr. med. Steffen Weikert** aus Berlin einen Impulsvortrag zu Kosten und Nutzen von Prostatakrebszentren. Er zeigte, dass das Qualitätsmanagement und die Standardisierung einerseits ohne Frage eine Verbesserung der Versorgung für den Patienten zur Folge hat, dass auf der anderen Seite ein massiver Ressourcenverbrauch für die Kliniken unter Einsatz einer erheblichen Bürokratie oder einer regelrechten Zertifizierungsindustrie zu Buche schlägt. So wurden für die Vorbereitungsphase einer Zertifizierung in einer Publikation 2950 Aktivstunden eines Facharztes und für die Überwachungsphase 2720 Aktivstunden eines Facharztes ermittelt. Das setzt sich zusammen aus prätherapeutischer Konferenz, posttherapeutischer Konferenz, Vorbereitung von Fortbildungen, Qualitätsmanagement, Administration, Tumordokumentation, Zweitmeinungssprechstunde und Audits. Die letztlich ermittelten Mehrkosten pro Patient von 300 € sind bisher nicht im Vergütungssystem abgebildet. Im Rahmen der folgenden Podiumsdiskussion, der neben **Prof. Weikert, Prof. Weißbach, PD Salomon** aus Hamburg, **Prof. Gademann** und **Prof. Schostak** aus Magdeburg teilnahmen, wurden unter der Leitung eines externen Moderators, **Herrn Seidenfaden** diese Standpunkte heftig diskutiert. Insgesamt einigte man sich auf den Konsens, dass neue Wege gefunden werden sollten. Der Vorteil des Qualitätsmanagements und der Interdisziplinarität sei unverzichtbar, allerdings müsse der massive Ressourcenverbrauch reduziert werden.

Block 2: Diagnostik und Bildgebung

Unter der Moderation von **Prof. Dr. med. Udo Rebmann** gab es drei sehr interessante Vorträge. Der erste wurde von Herrn **PD Dr. med. Jens Köllermann**, einem Urologen und Pathologen aus Wiesbaden gehalten. Es ging dabei um neue Aspekte der Uropathologie. Dr. Köllermann erläuterte die Entwicklung des Gleason-Gradings von 1966 bis heute und stellte eindrucksvoll dar, wieso es immer wieder zu unterschiedlichen Beurteilungen zwischen verschiedenen Pathologen kommen kann. Sein Fazit war, dass eine Qualitätskontrolle insbesondere im Rahmen von Studien durch Referenzpathologen unbedingt notwendig ist. Das Gleason-System ist an seinen Grenzen angekommen. Eine Fachpathologie für die Urologie wird immer wichtiger.

Als nächstes hielt Herr **Prof. Dr. med. Jens Ricke** aus Magdeburg einen Vortrag zum Stand der modernen Bildgebung in der Urologie. Er zeigte in Kurzfassung, die wesentlichen zur Verfügung stehenden Möglichkeiten: Multiparametrisches MRT, Diffusionsgewichtete MRT, MR-Spektroskopie und mehr. Er machte deutlich, welchen Stellenwert die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit dem Radiologen aus seiner Sicht derzeit und vor allem in Zukunft haben wird.

PD Dr. med. Georg Salomon aus Hamburg stellte den Stellenwert von für den Urologen verfügbaren Bildgebung, wie Histoscanning, Elastographie und neuronalem Netzwerk dar und erläuterte auch, die Möglichkeiten einer Bildfusion mit dem MRT. Er fasste allerdings zusammen, dass viele dieser Verfahren noch insgesamt unzureichend untersucht sind und kein Verfahren eine ausreichende Genauigkeit bietet.

Top Thema PREFERE:

Wenige Tage vor dem Symposium in Magdeburg fand der bundesweite offizielle Start der PREFERE-Studie in Deutschland statt. Es ist eine Studie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem oder frühem intermediären Risiko, in der in einer sehr hohen Patientenzahl die radikale Prostatektomie, die perkutane Radiotherapie (IMRT), die Seed-Implantation und eine Active Surveillance- Strategie gegeneinander randomisiert werden. Die verschiedenen Aspekte der Studie wurden durch **Prof. Dr. med. Thomas Wiegel**, dem strahlentherapeutischen Studienleiter aus Ulm, **Prof. Dr. med. Markus Gräfen** aus dem Martiniklinikum Hamburg, **Frau Bussar-Maatz** von der Deutschen Krebsgesellschaft, Prof. Martin Schostak und Herrn **DM Liebold**, einem niedergelassenen Urologen und Vorsitzenden des Berufsverbandes in Sachsen erläutert. Der niedergelassene Urologe habe dabei die entscheidende und wichtigste Aufgabe im Konstrukt, zu erkennen, dass die Studie für einen Patienten geeignet sein könnte und ihn in ein PREFERE-Zentrum zur neutralen Aufklärung zu senden. Für diese Voraufklärung erhält er eine Aufwandsvergütung von 300 €. Nur wenn es gelingt, mindestens 7500 Patienten in ganz Deutschland einzuschließen und diese über 13 Jahre zu beobachten, sind sinnvolle Aussagen zu erwarten.

Satellitensymposium Janssen-Cilag, medikamentöse Tumorthherapie.

Ein durch **Prof. Dr. med. M. Schostak** und **Prof. Dr. med. U. Rebman** moderiertes Satellitensymposium kümmerte sich um die aktuellen Aspekte der medikamentösen Tumorthherapie beim Prostatakrebs. **PD Dr. med. Carsten Kempkensteffen aus Berlin** erläuterte, was derzeit die optimale Therapiesequenz ist. Dabei wurden sämtliche bekannte Substanzen (Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamid, Alpharadin und viele mehr) gestreift und besonders auf die jüngst erfolgte Prä-Chemo-Zulassung von Abiraterone hingewiesen. **Prof. Dr. med. Paolo Fornara** aus Halle zeigte, welche wesentlichen Zeichen beim Prostatakrebs in den verschiedenen Stadien der Erkrankung besonders wichtig sind. Er ging dabei auf die D' Amico-Klassifikation ein und erläuterte nochmals die bereits von Dr. Köllermann beschriebene Gefahr einer Fehlklassifikation des Gleason-Score.

Block 3: Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Moderation **Prof. Dr. med. Paolo Fornara** aus Halle und **PD Dr. med. Andreas Blana** aus Fürth. Der erste Vortrag wurde von **Dr. med. Henkel** gehalten: Die permanente Seed-Implantation. Dr. Henkel zeigte die aktuellen Empfehlungen für die LDR-Brachytherapie. Aus europäischer und amerikanischer Sicht: Monotherapie (145 Gy Jod-Seeds) T1 bis T2a, Gleason 2 bis 6, PSA unter 10ng/ml bzw. in der Kombination (100 Gy Jod-Seeds + 45 Gy EBAT) T2b bis T3, Gleason 8 bis 10, PSA über 20, Einzelfallbetrachtung bei Gleason 7, PSA 10 bis 20. Risikofaktoren für eine Seed-Implantation ist eine Prostata von 60 ccm oder mehr sowie ein großer Mittellappen. Nach einer TUR-P muss man mindestens 6 Monate warten. Für eine optimierte Patientenselektion wird eine standardisierte Biopsietechnik empfohlen, einzelne Stanzbiopsien müssen dabei regional identifiziert werden können und die Prozentabschätzung des Tumolvolumens in der Biopsie angegeben werden. Eine Qualitätssicherung ist unabdingbar, das betrifft das gesamte Spektrum von Patientenselektionen bis Postimplantationskontrolle. Die Lernkurve für die ausführenden Ärzte wird für die LDR-Brachytherapie mit ca. 60 Patienten angegeben.

Den zweiten Vortrag hielt Frau **Dr. med. Ute Ganswindt** aus München zum Thema IMRT und IGRT. Sie sieht die IMRT und IGRT als klaren Goldstandard der Radio-Onkologie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Diese Therapieformen erlauben vom Minimum von 72 Gy ausgehend eine Dosisescalation bis hin zu 80 Gy. Damit wird wahrscheinlich die onkologische Effektivität bei gleicher Toxizität gesteigert.

Im Vortrag „Active Surveillance wer gewinnt, wer verliert Zeit“ stellt **Prof. Dr. med. Martin Schostak** zunächst die Unterschiede zwischen Watchfull Waiting und Active Surveillance klar. Bei Watchfull Waiting ist das Ziel eine Therapievermeidung. Es handelt sich um Patienten über 70 Jahre. Die T-Klassifikation ist ohne Belang, allerdings sollte die Gleason-Klassifikation 8 nicht erreicht oder gar überschreiten. Das initiale PSA ist nicht relevant. Es sollten während Watchfull Waiting kein Monitoring durchgeführt werden, insbesondere keine PSA-Kontrollen, Verlaufsbiopsien oder regelmäßige Bildgebungen. Eine Therapie erfolgt nur bei symptomatischer Progression. Dem gegenüber ist Active Surveillance eine individuelle Therapie für Patienten in sehr gutem Zustand zwischen 50 und 70 Jahren mit lokal begrenztem Tumor mit sehr geringer Progressionswahrscheinlichkeit, das heißt T1 bis T2a, Gleason kleiner als 7, PSA kleiner als 10. Das Monitoring umfasst nicht nur sehr häufige PSA-Kontrollen, sondern auch regelmäßige Kontrollbiopsien. Die Therapieindikation wird gegeben, durch die PSA-Doubling Time, eine ansteigende Gleason-Klassifikation in der Kontrollbiopsie, ein ansteigendes Tumolvolumen oder dem Wunsch des Patienten. Von einer Active Surveillance-Strategie profitieren besonders Männer mit einer langen Lebenserwartung und einer geringen Progressionswahrscheinlichkeit, mit voll erhaltender Potenz und wenig Miktionsproblemen. Eine hohe Compliance, insbesondere bezüglich Re-Biopsien ist notwendig. Nicht von einer Active Surveillance profitieren hingegen Patienten, mit einer mittleren Lebenserwartung, mittleren Progressionswahrscheinlichkeit, reduzierter Potenz, Miktionsproblemen, Incompliance, Krebsangst.

Prof. Dr. med. Markus Gräfen aus Hamburg referierte anschließend über die radikale Prostatektomie und beleuchtet die Frage, ob die Technik oder der Operateur entscheidet. Er zieht ein klares Fazit nach derzeit 10.000 offenen und 1.500 Da Vinci-radikalen Prostatektomie im Martiniklinikum: Kein Unterschied im onkologischen und funktionellen Ergebnis und kein Unterschied in der Komplikationsrate. Er zieht das Fazit, dass die Erfahrung des Operateurs wichtiger ist als die spezielle Technik, das die Roboter-assistierte Operation und die offene Operation in erfahrenden Händen gleichwertig ist. Besondere Nachteile bestehen, wenn Low-Volume-Kliniken den Roboter einsetzen: Der finanzielle Ballast für das Krankenhaus und die Komplikationsrate sind dann am größten.

Podiumsdiskussion 2: Pro und Contra in der Hormonentzugstherapie.

Prof. Dr. med. Patrick Bastian aus Düsseldorf und **Prof. Dr. med. Kurt Miller** aus Berlin halten Impulsvorträge. Von Prof. Bastian wird die Frage frühzeitig oder verzögert beleuchtet. Es wird deutlich, dass eine frühzeitige Therapie, bei Patienten, die eine lokal kurative Therapie ablehnen oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt gegen eine Verzögerung im Falle der Progression wahrscheinlich keinen wesentlichen Vorteil bietet. Prof. Miller kümmert sich um die Frage ob eine intermittierende oder kontinuierliche Hormonentzugstherapie gewählt werden sollte. Er beleuchtet die bisher in dieser Frage durchgeführten Studien, unter anderem seine eigene (AUO AP17/95) Alle diese, älteren Studien scheinen eine Gleichwertigkeit einer intermittierenden Therapie mit einer kontinuierlichen Medikation bei mutmaßlich geringeren Nebenwirkungen zu zeigen, allerdings ist die Patientenselektion in allen diesen Studien zum Teil sehr inhomogen. Im großen Gegensatz dazu steht die von Prof. Hussain auf der ASCO 2012 vorgestellte SWOG-Studie S9346 in der er 1500 Patienten mit Knochenmetasen in zwei gleich große Gruppen randomisiert wurden. Die Studie hat einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil zu Gunsten der kontinuierlichen Therapie gezeigt. Prof. Miller schließt, dass diese Studie im Rahmen der zu erwartenden Publikation sicher noch ausführlich diskutiert werden wird, dass sie aber hochwahrscheinlich einen entscheidenden Einfluss auf die aktuellen Bedingungen der Leitlinien in Deutschland und Europa haben wird.

In der nun folgenden Podiumsdiskussion stellt Prof. Schostak den Experten typische Fälle zur Diskussion. Es zeigt sich dabei, dass beide Experten eine umfangreiche Auswahl der Risikoklassifikation zur Beurteilung der einzelnen Fälle einsetzen und trotzdem teilweise zu unterschiedlichen Auffassungen kommen, welche Therapie für die Betroffenen ideal ist.

Im Anschluss erfolgt ein Vortrag von **Prof. Dr. med. Schostak** über neue, das heißt noch nicht zugelassene Substanzen zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Besonderer Schwerpunkt wird auf die Substanzen Enzalutamid, Ortenorel, Tasquinimod, Cabozantinib, Alpharadin, Sipuleucel T und Vakzinierungssubstanzen gelegt.

Block 4: Salvage-Therapie bei Prostatakarzinomrezidiv.

PD Dr. med. Jens Köllermann aus Wiesbaden (Urologe und Pathologe) erläutert in seinem Vortrag zunächst „Definition und Besonderheiten in der Pathologie des Lokalrezidivs“. Er zeigt hinter individuelle Unterschiede zwischen verschiedenen Pathologen und erklärt, warum die Beurteilung des Stagings so schwierig sein kann.

Prof. Dr. med. Thomas Wiegel aus Ulm erläutert die Standards einer Salvage-Radiotherapie im Falle eines Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. Als Standard werden 66 Gy gegeben. Idealerweise sollte zwischen den PSA-Grenzen 0,2 und 0,5 ng/ml bestrahlt werden.

PD Dr. med. Porres-Knoblach aus dem Uniklinikum Aachen hält in Vertretung seines Chefs Prof. Heidenreich einen Vortrag über eine Salvage-Prostatektomie nach perkutaner Radiatio. Er erläutert die Morbidität im neuen Jahrtausend: Rektumverletzung 2 bis 6%, Anastomosenstrukturen 12 bis 32%, Inkontinenz nach LDH-Brachytherapie 0 bis 4%, nach HDR-Brachytherapie oder perkutaner Radiatio 23%. Die onkologische Effektivität ist allerdings sehr hoch (5 Jahre progressionsfreies Überleben über 50 %). In Anbetracht der hohen Mobilität des Verfahrens ist diese hoch effektive Therapie jedoch sicher eher nur für junge Patienten reserviert.

Schließlich berichtet **PD Dr. med. Andreas Blana** aus Fürth noch über thermoablative Therapien. Dabei geht es um den hochintensiven fokussierten Ultraschall sowie die Kryotherapie als Salvage-Verfahren. Er erläutert zunächst die technischen Bedingungen beider Therapien und fasst anschließend zusammen, dass trotz der massiven Anwendung der Kryotherapie vor allem in Amerika bisher größere und längere Nachbeobachtungen zur Salvage-Therapie fehlen. Aus diesem Grund wird dieses Verfahren auch in den Deutschen Leitlinien nicht empfohlen. Für die HIFU-Therapie als Salvage-Therapie gibt es hingegen mittlerweile Serien bis zu 900 Patienten und Nachbeobachtungszeiten zwischen 3 und 5 Jahren mit onkologischen Ergebnissen, die in nahe an die Ergebnisse der oben erwähnten Salvage-Prostatektomie erreichen. Die Mobilität ist geringer als die der Salvage-Prostatektomie, allerdings muss auch hier mit einer Inkontinenz Grad 3 bis zu 5% gerechnet werden.

In der anschließenden Podiumsdiskussion diskutieren die o.g. Experten über verschiedene konkrete Fälle mit Rezidiv eines Prostatakarzinoms.

Mit freundlichen Grüßen,



M. Schostak
(Direktor der urologischen Klinik)