

## Prostata-Krebs Seminar in Bad Reichenhall vom 05. - 06. Oktober 2007

### Vorbemerkung:

Bei der Aufarbeitung meiner Notizen und bei den unvermeidbaren ergänzenden Recherchen im Internet bin ich auf eine Bemerkung gestoßen, die verdeutlicht, welche Verständnisschwierigkeiten unter den Urologen herrscht und infolgedessen noch mehr zwischen Urologen und Patienten:

**“Zur Behandlung des Prostatakarzinoms gibt es so viele Meinungen wie Urologen.”**

Ich weiß nicht, wer das gesagt hat. Es muß aber ein intimer Kenner - vielleicht war es auch eine Dame - der Szenerie gewesen sein.

Der vorliegende Text spiegelt wie bei den vorherigen Mitschriften in den Jahren zuvor überwiegend das wieder, was mir, ich betone das mir, ins Ohr und leicht in die Feder ging. Ich möchte damit ausdrücken: Den Anspruch, alles mitbekommen, gehört und niedergeschrieben zu haben, kann ich nicht erfüllen; will ich auch gar nicht erfüllen. Als „privater“ Besucher des BPS-Seminars ging es mir in erster Linie darum, für mich persönlich und natürlich gleichzeitig auch für die von mir betreute Selbsthilfegruppe diejenigen Informationen mitzunehmen, die aktuell als Behandlungsprobleme bei uns in Bielefeld anstehen und diskutiert werden und wo Männer Hintergründe ihrer Therapie erfahren möchten, auch oder insbesondere nach wiederholtem Gespräch mit ihrem manchmal einsilbigen oder gar unverständigen Urologen.

Diese letzte Problematik hat mich dazu verleitet, in diesen Text Anmerkungen, Ergänzungen, Erläuterungen und Kommentare, die nicht aus dem Seminar stammen, einzubauen. Diese Textpassagen und Grafiken sind deutlich erkennbar und abgegrenzt zumeist in Rahmen und mit Nennung der Autoren. Diese speziellen Texte beinhalten Meinungen, manchmal auch abweichende, anderer Experten und zwar zumeist dann, wenn das in Bad Reichenhall Vorgetragene nicht unstrittig erschien wenn nicht sogar war.

Der vorliegende Text wurde dadurch um so mehr zu „meinem Mitschrieb“. Es wird deshalb Leser, die in Bad Reichenhall nicht anwesend waren und unkommentiert die authentischen Worte der Referenten hören möchten, interessieren, dass eine CD von dem Seminar mitgeschnitten worden ist. Diese CD enthält nicht nur die Worte, sondern auch die PowerPoint-Präsentationen, über welche ich nicht verfüge. Und spätestens jetzt wird klar: Wer die CD erwirbt (von wem eigentlich, ich habe da was von der SHG in Darmstadt gehört, die da im „Geschäft“ sei) nimmt in Wort und Bild noch nachträglich am 2007.er Seminar des BPS in Bad Reichenhall teil.

Dr. Eichhorn leitete souverän und verstand geschickt die Übergänge und -wie das im Leben halt so ist - die terminlichen Verschiebungen elegant zu meistern. Herzlichen Dank !

# Begrüßung und Einleitung

Dr. Frank Eichhorn, Bad Reichenhall

Der Gleason ist bis auf weiteres in den nächsten Jahren der mit Abstand wichtigste Parameter zur Einschätzung der Prognose. Ab es gibt neue Marker, die P. Bonkhoff vorstellen wird.

Bei der Therapie des AUPC wird man nur weiterkommen, wenn es gelingt, die Biologie des AUPC genauer zu definieren. Das beginnt bei den immunhistochemischen Färbungen wie sie Prof. Bonkhoff z.B. für p27 oder HER2/neu anbietet. Prof. Bonkhoff ist bei uns in Deutschland wohl der einzige Pathologe, der solche immunhistochemischen Färbungen anbietet; anders als in den USA, wo es in diesem Bereich mehrere Pathologen gibt. Ein Kollege von Prof. Bonkhoff aus Boston, USA, hat eine Liste dieser Marker zusammengestellt. Es sind an die 100. Man wird sich künftig sehr viel genauer mit diesen Markern auseinandersetzen müssen. Man wird Tragets definieren müssen, um dann die zielgerichtete Therapie daraus ableiten zu können.

Dr. Eichhorn: „Wenn Sie die Ziele nicht kennen, können Sie auch keine zielgerichtete Therapie bestimmen.“

## Das insignifikante Prostatakarzinom und Tumorprofile

Prof. Bonkhoff, Berlin

**Was ist ein insignifikantes Prostatakarzinom?** Das insignifikante Karzinom bei Pca ist klar definiert als ein Tumor mit einem Tumolvolumen unter 0,5ccm und einem GleasonScore  $\leq 6$ .

Prof. Bonkhoff: „Und wenn es tatsächlich ein insignifikantes Prostatakarzinom ist, dann ist jede Behandlung eine Übertherapie. Die Prostatektomie bietet den Vorteil, dass man -wenn auch hinterher- weiß, dass es ein insignifikantes Pca WAR, wenn auch zu spät.

**Wie häufig ist das Phänomen „insignifikantes Pca“ feststellbar?** Hierzulande gar nicht, weil bei uns das Tumolvolumen nicht bestimmt wird. Und ohne Tumolvolumen kann man nun nicht feststellen, ob der Tumor insignifikant ist. Man schätzt in Deutschland so um die 20 Prozent. Die Rotterdamer Screening Studie ( **Schroder FH**. Department of Urology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands) findet bei Low-Risk Patienten in fast 50 Prozent der dortigen Fälle insignifikante Karzinome in der Prostatektomie. Das ist zuviel.

**Meine Anmerkung** aus einer USA Studie: Im Zusammenhang mit der Früherkennung des Prostatakarzinoms durch den PSA Test ist die Übertherapie insignifikanter Tumoren ein zentrales Thema. Da bereits bei einem PSA Wert zwischen 2,5 ng/ml und 4 ng/ml ein 20 – 30 %

iges Prostatakarzinom Risiko besteht, geht der Trend dahin, bereits solch niedrigen Werten zu biopsieren und zu therapieren.

Wieviele dieser Tumoren sind insignifikant? Dieser Frage ist eine Arbeitsgruppe von der Northwestern University in Chicago nachgegangen. Sie haben in einem Zeitraum von 6 Jahren 79 Patienten identifiziert, die mit einem PSA Wert < 4 ng/ml radikal prostatektomiert wurden. Die Analyse der Prostatektomie Präparate ergab, dass 38 (= 48%) ein Tumolvolumen < 0.5 ml hatten. Somit hatte die Mehrheit der Patienten nach dieser Definition ein klinisch relevantes Karzinom. Ob die 0.5 ml Grenze für das Tumolvolumen tatsächlich der richtige cut-off für ein insignifikantes Karzinom ist, ist allerdings nicht unumstritten. Quelle: BJU Int. 2004

Mar;93(4):499-502 WDF

Wenn wir wissen, was ein insignifikantes Prostatakarzinom ist, müssen wir jetzt noch klären: Wie hoch ist nun aber die **Lebenserwartung?**

Das kommt aber in der vorgenannten Definition nicht vor. In einer amerikanischen Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 23 Jahren fand man heraus, dass 23 Prozent der Patienten mit einem Gleasonscore 6 nach 20 Jahren verstorben sind. 56 Prozent mit dem Gleasonscore 7. Bei einer Nachbegutachtung durch einen sogenannten Referenzpathologen, den den Gleason teilweise nach oben korrigiert hat, wurde nachberechnet und die Sterberate lag bei Gleasonscore 6 nur noch bei 10 Prozent - ohne Therapie nach 20 Jahren. D.h. Patienten mit einem Gleasonscore 6 haben die Option auf ein active surveillance

**Mein Kommentar zur Lebenserwartung ist ein Hinweis auf eine zwar anders gelagerte Studie aber mit durchaus ebenso interessanten Überlebensdaten nämlich:**

### **Je radikaler operiert desto länger ist das Überleben**

Den Nachweis, dass die radikale Entfernung der Prostata ausschlaggebend für das Langzeit-Überleben von Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom ist, erbrachte eine große, aktuelle Studie. Seit 1983 wurden in dieser Studie insgesamt 1700 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie bei einem neu diagnostizierten, lokalisierten Prostatakarzinom unterzogen hatten, hinsichtlich des Verlaufs ihrer Erkrankung untersucht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 6,3 Jahren, viele Patienten wurden jedoch bis zu einem Zeitraum von 15 Jahren erfasst (nachbeobachtet) Nach 5 Jahren waren 84%, nach 10 Jahren waren 74% und nach 15 Jahren waren immer noch 73% der Patienten noch krankheitsfrei (Anmerkung: d.h. rezidivfrei) berichtete Prof. Fernando Bianco vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. Neben dem tumorspezifischen Überleben (Anmerkung: Patient verstarb nicht an Prostatakrebs) wurde das Gesamtüberleben erfasst. Am Prostatakarzinom verstarben im Untersuchungszeitraum kaum Patienten. Das tumorspezifische Überleben lag nach 5 Jahren bei 99%, nach 10 Jahren bei 98% und 15 nach Jahren lag das tumorspezifische Überleben bei 93%. Das Gesamtüberleben betrug 96% nach 5 Jahren, 86% nach 10 Jahren und 63% nach 15 Jahren. Der Mediziner betonte abschließend: "Obwohl die Hälfte der Patienten außerdem auch noch mit einer Hormontherapie behandelt wurde, (Anmerkung: In den 90er Jahren hatten viele der Patienten einen systemischen Krankheitsverlauf) zeigt das hohe Überleben in diesem langen Zeitraum, dass allein die radikale Operation der entscheidende Marker für das Langzeitüberleben ist."

Was ist nun aber mit einem insignifikanten Prostatakarzinom und einem Tumolvolumen oberhalb 0,5ccm?

Karzinome mit einem Tumolvolumen über 0,5 ccm oder mit Gleason 3+4 können ebenfalls insignifikante Prostatakarzinome sein, d.h. sie sind für den Patienten möglicherweise unbedeutend.

**Meine Anmerkung:** Dr. Jan Adolfsson, Stockholm, zur Entscheidung, unter engmaschiger Überwachung nicht zu behandeln: „Das Problem ist, dass wir nicht wissen, welcher Patient eine Therapie braucht.“ WDF

Prof. Klotz aus Toronto (Klotz .L, M.D., Universität Toronto, Abtg. Urologie, Ontario, Kanada, ), lt. Prof. Bonkhof der Urologe mit der weltweit größten urologischen Erfahrung beim Pca, legt die Kriterien wie folgt fest:

PSA-Wert < 10 ng/ml

Karnofski Index 100/115

Gleasonscore ≤6 oder Gleasonscore ≤7 (3 + 4 )wenn über 70 Jahre

weniger als 3 Stenzen sind tumorinfiltriert (ausgegangen wird von dem Standard von 10 Stenzen)

und weniger als 50 Prozent einer Stanze ist tumorinfiltriert.

Wer diese Kriterien erfüllt, hat eine Option auf **watchfull waiting** besser gesagt **active surveillance** (in den USA auch „expectant management withselective delayed intervention“ genannt), weil bei letzterem dann gezielt Kontrollen stattfinden:

PSA und rektale Untersuchung in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, danach dann noch alle halbe Jahre und nach dem ersten Jahr eine Rebiopsie und weitere Rebiopsien alle 2 bis 5 Jahre

Klotz bricht die active-surveillance-Therapie ab, wenn die PSA Verdopplung unter drei Jahren liegt und wenn sich der Gleasonscore von 3+3 auf 3+4 verändert und macht dann eine lokale Therapie. In der Studie eingebunden waren 331 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren, die Beobachtungszeit liegt im Mittel bei 7 Jahren. Nur 34 Patienten davon sind ausgeschieden (davon 12 freiwillig, sie wollten nicht mehr, haben eine Therapie angestrebt, obwohl sie weiterhin die Option auf active surveillance gehabt hätten) und nur 3 Patienten sind verstorben (zwei bis fünf Jahre nach der Diagnose) und das waren die mit einer PSADT von unter 2 Jahren.

**Meine Anmerkung** zu Klotz: Klotz sagte im Zusammenhang mit der Festlegung von Kriterien für ein insignifikantes Prostatakarzinom: „Es sollte nur jenes Karzinom als klinisch unbedeutend eingestuft werden, das unbehandelt nicht zu Tod oder Morbidität führt.“ WDF

Aus der vorerwähnten Rotterdammer Screening-Studie entstand ein neues Nomogramm, das 70 Prozent der insignifikanten Karzinome mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 Prozent erkennt, und zwar vor der Therapieentscheidung als solcher. Prof. Schröder, der Leiter der Rotterdammer Studie sagt: Wenn er dieses Nomogramm früher gehabt hätte, dann hätte er bei dreißig Prozent der neuentdeckten Karzinome die insignifikanten Karzinome erkennen können und dem Patienten die (**meine Anmerkung:** aggressiven bzw. invasiven) Therapien ersparen können.

**Meine Anmerkung** sind die folgenden Fragen zum Management des active surveillance:

**Frage 1** - Könnte es sein, dass durch eine **ww-** oder **a.s.-**Therapie möglicherweise bei einigen Patienten mit potentiell heilbarer aber dennoch lebensbedrohender Erkrankung die heilende Therapie, weil z.B. das Therapiefenster für die heilbare Therapie nicht beachtet wurde, verpasst wird?

**Frage 2** - Was sollten wir in der Selbsthilfe denjenigen Patienten raten, die sich in einer „Grauzone“ befinden, wo die Vorteile einer z.B. invasiven Behandlung unklar sind?

**Frage 3** - Zeigt das aktive Beobachten auch Metastasierungen an?

**Frage 4** - Nach längerem stabilem PSA steigt der PSA-Wert plötzlich und kräftig an. Ist der Patient noch kurabel? WDF

Epsteinkriterien (**Anmerkung:** Dr. Epstein, USA) für das insignifikante Prostatakarzinom:

Klinisches Stadium T1c

PSA Dichte kleiner 0,15 (das ist der PSA-Wert geteilt durch das Prostatavolumen; =PSA/P-Vol)

GleasonScore  $\leq 6$

weniger als 3 positive Stenzen

und weniger als 50% tumorinfiltriert in einer Stanze

Wenn diese Kriterien zutreffen, dann findet Epstein in der radikalen Prostatektomie (das sind operierte Patienten) in 70 bis 90 Prozent der Prostatektomien insignifikante Tumore, das sind Patienten, die ein geringes Ausgangsrisiko hatten und für active surveillance in Frage gekommen wären. Man muss sich allerdings im Klaren darüber sein, was das für die Patienten an Belastung bedeutet hätte: Häufige PSA-Kontrollen, Rebiopsien usw. (**meine Anmerkung:** Ich nenne das gelegentlich Gedankenhygiene).

**Meine erste Anmerkung hierzu** ist eine Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. Georg Bartsch von der Innsbrucker Univ.-Klinik für Urologie „Es gibt keine Kriterien für Selektion, Follow-up-Verfahren und Triggerpunkte für die Therapie. Ebenso bedarf die Biologie des Tumors einer Definition, wobei moderne Methoden wie Molecular Imaging zur Anwendung kommen können.“ und nochmals Prof. Bartsch: „Watchful Waiting sollte deshalb nur bei sorgsam ausgesuchten älteren Männern zur Anwendung kommen.“ WDF

**Meine zweite Anmerkung hierzu** ist hier eine Stellungnahme von Prof. Huland, Hamburg: „Die mediane Zeitspanne ohne Therapie von der Diagnose bis zum Tod ist nicht bekannt. Entsprechend dem Grad des Karzinoms besteht eine große Breite“. Es kämen für aktives Monitoring nur Patienten mit bekanntem, umschriebenem Karzinom in Frage. Frühere Daten können nicht verwendet werden und Ergebnisse von Screening- wie auch Therapiestudien in USA und Europa müssen abgewartet werden. WDF

Prof. Bonkhoff ging im Folgenden auf sein eigentliches Thema ein: **Auf welche Kriterien der Stanzbiopsie muß man achten?** Eindringlich stellte Prof. Bonkhoff diese Frage, die eigentlich an ein anderes Publikum zu richten gewesen wäre, nämlich die Urologen. Prof. Bonkhoff: Das erste und wichtigste, egal welche Therapieentscheidung hernach ansteht, ist die Frage: **Sind die Stanzbiopsien repräsentativ?** Das ist das A und O einer Biopsie. Hier entscheidet sich, ob aussagekräftig oder ob ein sampling error vorliegt. Eine Sextantenbiopsie ist nicht ausreichend. Repräsentativ heißt: Es sollten schon 10 bis 12 Stanzbiopsien sein.

Und die Biopsatmenge pro Stanze sollte schon 15 bis 20 mm betragen, das bedeutet für den Pathologen: Er erhält 15 bis 24 cm Biopsat zur Begutachtung, bei einer

Sextantenbiopsie von jeweils nur 10 mm sind das gerade mal 6 cm. Wenn dann darin auch noch Rektumschleimhaut, Kapsel, Darmwand und Muskulatur und weniger als 90 Prozent Prostatagewebe enthalten sind, dann, so Prof. Bonkhoff, kann ich damit nichts anfangen.

Das zweite wichtige Kriterium ist: **Wo befindet sich der Tumor innerhalb der Stanzbiopsie?**

befindet er sich noch in den Drüsenzellen, befindet er sich ausserhalb der Drüsenzellen, ist die Kapsel infiltriert, und wie ist der Abstand zum extraprostatatischen Gewebe. Wenn der Verdacht besteht, der Tumor „macht an der Kapsel rum sind Überlegungen zu einem insignifikanten Prostatakarzinom Quatsch.“

Dazu zeigte Prof. B. Beispiele,

ein Pca mit Gleason 3+3, Tumolvolumen 0,8 ccm, ein fast idealer Kandidat für active surveillance, aber der Tumor umschließt eine Kapselvene. Das ist ein Risikofaktor für das PSA Rezidiv; active surveillance geht hier nicht, weil der Tumor an der Kapsel sitzt.

Ein weiteres Kriterium ist die **Nervenscheideninvasion(NSI)**, (Anmerkung: auch Perineuralscheideninvasion, PNS, genannt) die vom Pathologen beim HE-Schnitt übersehen werden können, jedoch durch immunhistologische Untersuchungen dargestellt werden können. Die Nervenscheideninvasion ist zwar kein eigenständiger prognostischer Risikofaktor für eine extraprostatatische Tumorausdehnung und das rezidivfreie Überleben nach externer Bestrahlung. Aber wenn es um active surveillance geht, dann sollte man ausschließen können, dass keine NSI vorliegt.

Prognostisch auf jeden Fall ungünstig sind cystische Nervenscheideninvasionen, die den Perineuralspalt aufweiten. Karzinome die das tun gelten als aggressiv.

**Meine Anmerkung:** Allgemein gilt, dass bei größeren Tumoren mit hoher Wahrscheinlichkeit die Perineuralscheide auch befallen ist. Das hat einen anatomischen Grund: Die Nerven liegen innerhalb der Prostata und bilden eine man könnte es Leitbahn nennen entlang der die Tumorzellen die Prostatakapself ohne großen Widerstand verlassen können um in das extrakapsuläre Gewebe zu infiltrieren. Eine Untersuchung (-leider kenne ich die Studie nicht, habe nur Ergebniszahlen-) an 438 Patienten bestätigt das. 238 ohne PNS-Befall, 200 (=45%) mit PNS-Befall. WDF

Dann findet man manchmal in Stanzbiopsien Prostatakarzinome vom Typ **foamy gland**, mit einem schaumigen Zytoplasma, in der Stanze erscheinen sie zumeist hochdifferenziert, Gleasongrad 2 oder 3. Wenn die dann aber prostatektomiert werden, dann findet man bei rd. 67 Prozent eine extraprostatatische Tumorausdehnung; 27 Prozent positive Absetzungsränder und 13 Prozent Lymphknotenmetastasen. D.h. der Tumor sieht zwar harmlos aus, ist aber bösartig, active surveillance wäre eine falsche Entscheidung bei diesem Tumortyp.

### HGPIN

Wenn der Patient multifokale HGPIN hat, dann besteht die Möglichkeit, dass überall in der Prostata Karzinome entstehen können, dann wird es eng, ob er für active surveillance überhaupt geeignet ist und der Befund muß abgegrenzt werden vom intraduktalen Karzinom. Viele Pathologen setzen HGPIN mit dem intraduktalen Pca gleich. Das ist ein ganz anderes Karzinom

**Meine Anmerkung:** Trotz ihrer zentralen Bedeutung für die Tumorentstehung in der Prostata rechtfertigt die Diagnose „HGPIN“ keine prophylaktische Prostatektomie, denn

diese prämaligene (prämaligene = vor der Entwicklung eines bösartigen Karzinoms) Prostataveränderung ist **rückbildungsfähig**. WDF

Welche Kriterien sprechen gegen ein insignifikantes Prostatakarzinom?

Eine nichtrepräsentative Stanzbiopsie

nicht korrekter Gleasongrad

Tumordinfiltration der Kapsel

Nervenscheideninvasion

multifokale HGPIN

Prostatakarzinom vom Typ foamy gland

cystische Nervenscheideninvasion

intraduktale Ausbreitung

und erhebliche Diskrepanz zwischen der Größe des Tumorherdes und dem PSA-Wert

Prof. Bonkhoff erklärt das an einem Beispiel: In einer Stanze wurde ein kleiner Tumor entdeckt, der PSA ist aber 50. Der entdeckte Tumorherd erklärt nie den PSA von 50. Wenn der Patient aber eine Entzündung hat, dann ist der PSA erklärt.

**Dazu Prof. Bonkhoff auf seiner Webseite:** Ein erfahrener Urologe ist durchaus in der Lage abzuschätzen, ob sich in tumorfreien Stanzbiopsien ein adäquates morphologisches Korrelat für den klinisch angegebenen PSA-Wert findet oder nicht. Voraussetzung ist natürlich, dass ihm der Urologe den PSA-Wert auch mitteilt. Durch eine PSA-Verlaufskontrolle nach antibiotischer Therapie kann geklärt werden, in welchem Umfang die PSA-Erhöhung entzündlich bedingt ist.

Ähnlich verhält es sich mit dem suspekten Tastbefund. Eine Reihe von benignen Prostataveränderungen kann bei der rektalen Untersuchung einen malignen Befund vortäuschen

In der modernen Diagnostik des Prostatakarzinoms ist ein histopathologischer Befund, der lediglich den fehlenden Nachweis eines Tumors mitteilt, nicht mehr ausreichend. Gefordert wird eine ...kritische Stellungnahme bezüglich der Repräsentativität des Materials in Bezug auf den klinischen Befund, damit der Urologe das weitere Procedere (Vorgehen) mit seinem Patienten besprechen kann

Prof. Bonkhoff: Deshalb muß man immer auf die Korrelation zwischen Stanzbefund und der PSA-Dynamik achten.

**Welche Marker spielen bei dieser Fragestellung eine Rolle?**

**MIB-1** mit einem cut-off von 10 Prozent, d.h. wenn ein Prostatakarzinom MIB-1 größer als 10% ist, dann gehört der Tumor biologisch in die High Risk Gruppe; unabhängig vom PSA. Dieser MIB-1 Marker ist ein Faktor für das tumorfreie Überleben nach active surveillance, nach Prostatektomie und nach externer Bestrahlung. Hohe MIB-1-Raten sind Risikofaktoren.

Beispiel von Prof. Bonkhoff: Kleiner Tumorherd, Gleasonscore 6; d.h. eine Option auf active surveillance oder auf Brachytherapie; bei einem MIB-1-Test stellt sich jedoch heraus, der Tumor hat einen Proliferationswert MIB-1 von über 30 Prozent. D.h. 30 Prozent der Tumorzellen sind „am Wachsen“. Normal würde man beim Gleasonscore 6 etwa MIB-1 mit eins, drei oder fünf Prozent erwarten. Damit scheidet die Therapieoptionen von active surveillance und Brachy aus. Eine Proliferation von MIB-1 = 30 Prozent ist erheblich.

**p27** der verhindert, dass Tumorzellen anfangen zu proliferieren; d.h. wenn p27 wegfällt, ist das prognostisch schlecht.

Beispiel von Prof. Bonkhoff: Wenn in einer Stanzbiopsie mit einem nur ganz kleinen Tumorherd von weniger 0,5ccm und einem eher weniger ungünstigen Gleasonscore von 6 der Marker p27 fehlt, bedeutet das dennoch eine ungünstige Prognose.

Zwischenbemerkung von Prof. Bonkhoff:

Heutige Geräte wie ANNA von Dr. Loch oder MRT mit Spektroskopie sehen annähernd 70 Prozent aller Tumore ab einer Größe von ungefähr 0,5 ccm

**Zusammenfassung:** Patienten mit einem geringen Tumolvolumen haben eine Option auf active surveillance, bei der Patientenselektion steht der Stanzbefund im Vordergrund, das neue Programm aus Rotterdam ist gut einsetzbar, moderne bildgebende Verfahren lassen die Risiken besser einschätzen.

### **Risikoabschätzung beim Prostatakarzinom**

Was nicht in den Nomogrammen berücksichtigt wird sind

- Volumenanteile der primären Gleasonanteile 4 und 5
- die intraduktale Tumorausbreitung
- Lymphgefäßeinbrüche
- Blutgefäßeinbrüche
- okkulte Lymphknotenmetastasierungen

die **intraduktale Tumorausbreitung** im Gangsystem der Prostata ist ein Risikofaktor, weil eine eigenständige Entität, die vom HGPIIN abgegrenzt werden muß, sie erscheint in keinem Nomogramm, man findet sie in 15 bis 45 Prozent aller pathologischen Untersuchungen; Mc Neil hat es ganz klar gezeigt: Das sind ganz aggressive Prostatatumoren. Die intraduktale Tumorausbreitung korreliert mit einem großen Tumolvolumen, einem hohen Gleasongrad, positiven Absetzungsrandern, und Samenblaseninfiltration.

Prof. Bonkhoff auf seiner Webseite: Scharf begrenzte (intraduktale) papilläre und kribriiforme Karzinome (Gleason Grad 3C) **gehören biologisch und klinisch eher in die high grade Gruppe** (Grad 4) als in die prognostisch günstigere Kategorie der Gleason Grad 3 Tumoren

„Das Dumme ist, diese Karzinome werden nicht diagnostiziert, weil festgelegt ist, dass das intraduktale Prostatakarzinom zur HGPIIN gehört. Hier wird ein potentiell HighRisk-Karzinom als Präkarzinom definiert. Das ist ganz schlecht“

Zudem wurden beim intraduktalen Prostatakarzinom in 60% der untersuchten Tumore genetische Instabilitäten entdeckt. Diese Tumoren sprechen schlecht auf die Hormontherapie an.

**Lymphgefäßeinbrüche:** Ein viel wichtiger Prognosefaktor beim Prostatakarzinom ist der **Lymphknotenstatus**.

Die Risikoabschätzung mit Partintabellen ist unsicher, etwas besser ist Cholin PET und noch besser ist USPIO.



Bevor Lymphknotenmetastasen überhaupt entstehen/auftreten können, müssen als erstem Schritt die Tumorzellen in die Lymphgefäße einbrechen. Der Pathologe nennt das **peritumorale Lymphspalteneinbrüche**.

Man findet die meistens ausserhalb des Tumors. Mit einem speziellen Marker können Lymphspalteneinbrüche „hundertprozentig“ diagnostiziert werden. Und in solchem Fall hat der Tumor Anschluß an das System, das Tumorgeschehen ist systemisch. D.h. es ist ein Risikofaktor für ein Fernrezidiv nach postoperativer Bestrahlung, denn der Tumor liegt ausserhalb des Strahlenfeldes.

Der Nachweis **disseminierter Tumorzellen in Lymphknoten** ist ein wichtiger Prognosefaktor. Disseminierte Tumorzellen in Lymphknoten sind so kleine Tumorzellen, die man in der „normalen“ pathologischen Begutachtung, im HE schnitt, nicht sieht. die man aber mit der immunhistochemie ganz klar verifizieren kann. Und es gibt Untersuchungen die zeigen, das man bei 15% der Patienten mit pT3pN0 mit der immunhistochemie in den Lymphknoten okkulte Tumorzellen findet. Und diese Studien finden heraus, dass diese Patienten eine Rezidivrate haben wie die Patienten mit pT3 pN1.

Der **Lymphknotenstatus** selbst, ob pN0 oder pN1 haben wir eine einfache Lymphadenektomie oder eine erweiterte Lymphadenektomie. Beim Mammakarzinom gibt es dazu Festlegungen. Beim Prostatakarzinom nicht, manchmal werden zwei manchmal 8 entfernt

„Ein falsch-negativer Lymphknotenstatus führt zu einer falschen Therapieentscheidung.“

Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Nachweis von **Veneneinbrüchen** im Bereich Bifurkation Arteria iliaca externa und interna und Nervus obturatorius.

Weiter wichtig ist das **Tumorvolumen**. In der amerikanischen Leitlinie wird die Feststellung des Tumorvolumens empfohlen, in der deutschen hingegen nicht. Prof. Bonkhoff „warum weiß kein Mensch“

Was ist prognostisch wichtig beim Tumorvolumen? Das Volumen des Index Tumors, des größten entdeckten Tumors und noch wichtiger die Volumen der Gleason 4 und 5, das sind die gering differenzierten Anteile. „Da entscheidet sich die Prognose eines Patienten. Wenn dieses Tumorvolumen größer als 3,5 ccm ist, dann hat dieser Patient ein hundertfach erhöhtes Risiko auf Fernmetastasen

Bei einem **Rezidiv** stellt sich die Frage: lokal oder systemisch. Das lokale läßt sich bestrahlen, wenn es systemisch ist, stellt sich die Frage nach dem Nutzen. Der Urologe entscheidet das, nicht der Pathologe. Der Urologe jedoch nach seinen Kriterien wie der Radiologe. Da wird die PSA Verdopplungszeit in das Nomogramm eingegeben und danach entschieden, Defizite in der Risikoabschätzung werden nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt, die ganze obige Skala findet keinen Eingang in die Überlegungen, weil sie in den aktuellen Nomogrammen nicht enthalten sind. „Da werden prognostisch relevante Daten unter den Teppich gekehrt.“

Der **Gleasonfaktor** ist der wichtigste Marker, er hat aber auch Mängel: und zwar die Reproduzierbarkeit. Viele Patienten haben es ja schon erlebt, dass ihr Gleasongrad bei Nachbewertungen verändert wurde.

Das zweite Manko ist, der Gleason bewertet nur die Wachstumsform eines Karzinoms, der Gleason schaut nicht auf die Kerne. Der Gleason berücksichtigt nicht die Cytologie

von Tumorzellen. „Und ich bin mir relativ sicher, dass der Gleasongrad im nächsten Jahr ergänzt wird durch das Kernverhältnis und dass man dann viel bessere prognostische Aussagen machen können.“

Das dritte Manko beim Gleasongrad ist, die einzelnen Gleasongrade sind prognostisch heterogen. d.h. ein Gleasongrad 3 ist nicht gleich Gleasongrad 3. Wenn das so wäre, dann hätten alle Patienten mit GL 3 die gleiche Prognose. Dem ist nicht so und man hört immer wieder die Forderung nach einem Molekularen Gleason. den gibt es aber noch nicht. Was wir haben sind prognostische und prädikative Marker, die uns über den Gleason hinaus zusätzliche Informationen über den Tumor geben.

## **Kennzeichen eines aggressiven Prostatakarzinoms.**

Die Biologie eines aggressiven Prostatakrebses veranschaulicht Prof. Bonkhoff an einem beispielhaften Markerprofil eines aggressiven Prostatakarzinoms, und zwar unabhängig vom Gleason:

Pca mit hoher Proliferationsaktivität über 19 oder 20 %

Verlust von p27, wenn der weg ist, handelt es sich um ein aggressives Karzinom

Expression von Her1 und Her2neu, das sind Hinweise auf aggressive Prostatakarzinome

Expression von MUC 1 und bcl 2

Verlust von PSA, PAP und AMACR

Nachweis von Lymphspalteneinbrüchen

(Wenn der Tumor Lymphspalteneinbrüche hat, dann ist der Gleason unwichtig!)

intraduktale Ausbreitung

DNA Anoiplodie

## **Markerprofil des aggressiven Prostatakarzinoms**

(entnommen der Webseite von Prof. Bonkhoff)

<b>Markerprofil</b>
<b>Hohe Proliferationsaktivität (MIB-1)</b>
<b>Verlust von P27</b>
<b>p53 Überexpression</b>
<b>HER-2/ neu</b>
<b>BCL-2</b>
<b>MUC-1</b>
<b>Verlust von PSA, PAP, AMACR</b>
<b>Thymosin <math>\beta</math>-15 Überexpression</b>
<b>DNA Aneuploidie</b>

Auf die Frage aus dem Zuhörerkreis, üblicherweise ginge doch zunächst die Biopsie zum örtlichen Pathologen, der über weniger Untersuchungsmöglichkeiten als der Referenzpathologe verfüge. Reicht das aus?

Prof. Bonkhoff ist der Meinung, wenn ein Gleasonscore mit 8 oder 9 oder gar 10 bewertetwürde sei die Aggressivität offenkundig, es brauche dann keine weiteren Untersuchungen bzgl. der Aggressivität. Dann seien andere Marker sinnvoll. Man könne diese Marker nicht generell anwenden, das müsse man im Zusammenhang mit dem jeweiligen Fall sehen.

### **Die Marker der Strahlenresistenz**

sind die Marker für das systemische Geschehen  
die Marker der neuroendokrinen Differenzierung  
und die Nervenscheideninvasion

da ist sehr wichtig der **hypersensitive Androgenrezeptor** als Ursache für die Androgenresistenz und die **multifokale neuroendokrine Differenzierung (CGA)** die kein PSA produzieren und resistent sind gegen die Apoptose. Diese Tumorzellen sind therapieresistent. Den Nachweis bekommt man nur über die Immunhistochemie.

**Dazu Prof. Bonkhoff in einer seiner Veröffentlichungen:** Insbesondere bei den lokal fortgeschrittenen und hormonell therapierten Prostatakarzinomen besteht eine inverse Korrelation zwischen der Höhe der Serumwerte von Chromogranin A und dem PSA-Wert. Ein Chromogranin-A-Anstieg unter Androgenentzug kann dem PSA-Anstieg vorgreifen und ist für einige Autoren ein frühes Zeichen der Androgenresistenz. Es gibt erste Hinweise, dass bei androgeninsensitiven und metastasierten Prostatakarzinomen die Kombination aus Ethinylöstradiol und Somatostatinanaloga nicht nur den Chromogranin-A-Wert im Serum zu senken vermag, sondern auch therapeutisch wirksam ist.  
**Die Untersuchungen zu NSE und CGA empfehlen sich immer dann, wenn ein Prostatakarzinompatient bestrahlt oder hormonell behandelt werden soll.**

**Intraduktale Tumorausbeutung**, diese Tumorzellen sprechen schlecht auf Androgenentzugstherapien an

**die aneuploiden Karzinome** - Der Ploidiestatus korreliert oft, aber nicht immer mit dem Gleason Grad und liefert deshalb im Einzelfall zusätzliche prognostische Informationen

**Her1 und Her2**, beide Rezeptoren stimulieren den Androgenrezeptor, die holen sich Wachstumsfaktoren aus der Umgebung und stimulieren damit den Androgenrezeptor. Wenn die nachgewiesen werden ist das ganz klar ein Hinweis auf eine Androgenresistenz.

**bcl-2 positiv** ist schlecht, weil bcl-2 behindert den androgenregulierten programmierten Zelltod, Tumorzellen mit bcl-2 sind unsterblich.

Dazu Prof. Bonkhoff auf seiner Webseite: Bcl-2 ist ein Apoptosen- Hemmer, der das Absterben von Tumorzellen verhindert. Das Vorhandensein von Bcl-2 ist ein unabhängiger Marker für das PSA- Rezidiv und Überleben nach RP. Der Nachweis von Bcl-2 in der Stanzbiopsie deutet auf eine mögliche Strahlenresistenz und die Notwendigkeit ergänzender Maßnahmen (z.B. Vitamin C, Taxane [die Bcl-2 unterdrücken]) oder die Vermeidung von Substanzen, die Bcl-2 fördern (z.B. Curcumin).

### **P27**

verhindert den Eintritt von Tumorzellen in den Zellzyklus (Wachstumshemmer). Wenn man einem androgenabhängigen Prostatakarzinom die Androgene entzieht, dann geht p27 hoch und die Tumorzellen hören auf zu proliferieren. Wenn aber p27 von vornherein schon gar nicht da ist, dann proliferieren die Tumorzellen unter Androgenentzug weiter

### **PAP**

ist wie PSA ein Marker für die Aggressivität des PCa. Der Nachweis dieses Enzyms in Tumorgewebe ist unabdingbar für Patienten, für welche die Impftherapie Provenge® gegen PAP-positive Tumorzellen eine Option ist.

**FAT** ein Lipidstoff-Protein, das ist das Gen, das im Prostatakarzinom am häufigsten überexprimiert ist. Bei Patienten, die eine „Watchful Waiting“ Strategie verfolgen, besteht bei einem hohen Gleason Score und gleichzeitiger schwacher Expression von AMACR in Tumorgewebe ein um den Faktor 18 erhöhtes Risiko am PCa zu versterben. Bei operierten Patienten nach RP sind niedrige AMACR- Werte unabhängig vom Gleason Grad, PSA-Wert und unabhängig davon, ob die Absetzungsränder tumorfrei sind oder nicht, ein selbstständiger Risikofaktor für das PSA- Rezidiv nach RP.

**Meine Anmerkung:** Nicht das einmalige Messen, sondern die in Abständen wiederholte Bestimmung des jeweiligen Markers gibt Hinweise auf die Effektivität einer Therapie; insbesondere bei der postoperativen Bestimmung von Tumormarkern. Bei fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumoren und systemischer Therapie wie z. B. Androgenentzugstherapie weisen kontinuierlich abfallende Tumormarkerwerte auf die Effektivität der Therapie hin; konstant bleibende können verdächtig sein, zunehmende Tumormarkerwerte signalisieren jedoch ein Nicht-Ansprechen des Tumorwachstums auf die angewandte Therapie: Das sind dann konkrete Hinweise, das therapeutische Konzept zu wechseln! Ich glaube, dass kontinuierliche, regelmäßige Tumormarkeruntersuchungen sehr viel eher das aktuelle Verhalten des Tumors unter Therapie widerspiegeln (können) als andere Untersuchungsverfahren. WDF

**Frage aus dem Publikum:** Wenn Sie eine Probe bekommen, welche der vorgenannten Informationen wird ermittelt und wie bekomme ich sie dann?

Antwort: das ist eine Frage der Verhandlung/Auftrags vom Urologen zum Pathologen. Es gibt viele Urologen, die das vorgenannte Spektrum gar nicht wissen

**Zwischenbemerkung aus dem Publikum:** Mein Urologe war nicht begeistert, als ich meine Stenzen zur Zweitbegutachtung an Prof. Bonkhoff geschickt habe.

## Molekulares Targeting:

Bei gewissen Markerprofilen kann man eine bestimmte Therapie gezielt einsetzen,

## Markerprofil und therapeutische Optionen

(entnommen der Webseite von Prof. Bonkhoff und mit Informationen aus dem Seminar erweitert)

Marker	Markerprofil	Therapeutische Optionen
Androgen- Rezeptor	hypersensitive AR	bei einem hypersensitiven Androgenrezeptor den Rezeptor runterfahren mit <b>Selen, Vitamin E, Phytoestrogenen und Totaler Androgenblockade</b>
BCL-2	Positiv	Wenn der Tumor <b>bcl-2</b> positiv ist, sind das Hinweise, dass Patienten besser auf <b>Taxane ansprechen</b>
Chromogranin A (CGA)	<b>Positiv (multifokal und ausgedehnt)</b> Diese potentiell unsterbliche Zellpopulation produziert große Mengen an vascular endothelial growth factor (VEGF) und ist somit an der Angiogenese beteiligt.	<b>RP besser als RT</b> <b>Intermittierende AB in solchem Fall besser als eine totale.</b> Der Nachweis einer neuroendokrinen Differenzierung mit CGA deutet hin auf die <b>Notwendigkeit einer Chemotherapie oder</b>

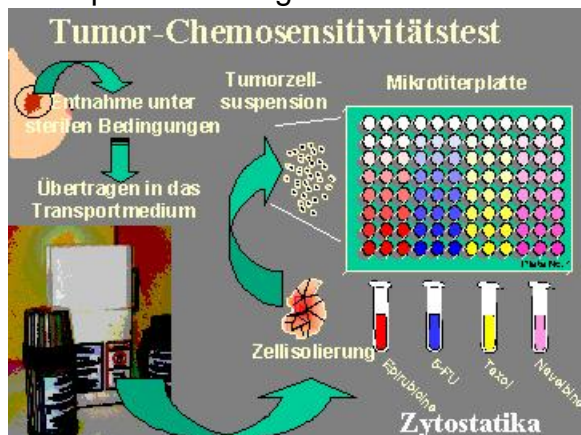
		den Einsatz von <b>Somatostatin- Analoga</b> wie z.B. <b>Lanreotide®</b> oder <b>Sandostatin®</b> und von <b>Angiogenese- Hemmer</b> ( <b>Thalidomid, Avastin®</b> ) hin
<b>COX-2</b>	<b>Hohe Expressionsraten</b>	<b>Cox-Inhibitor</b> Dadurch wird das PSA Rezidiv nach hinten geschoben, die PSA-Verdopplungszeit verlangsamt sich. Regulierung nicht nur über einen toxischen COX-2 Inhibitor, sondern auch über <b>Omega3-Fischöl</b>
<b>FAS</b> ist ein Enzym im Fettsäure-Stoffwechsel	<b>Hohe Expressionsraten</b>	<b>Orlistat</b> Die biologische Wirkung von FAS kann durch den Fettzügler <b>Xenical</b> gehemmt werden. lt. Prof. Bonkhoff auch mit <b>Avodart</b>
<b>HER2/neu</b> Risikofaktor für die Androgenresistenz	<b>Grösser 10 Prozent</b> ist ein Wachstumsfaktor-Rezeptor, der den Androgenrezeptor auch unter Androgenentzug aktiviert, d.h. wenn HER2/neu vorhanden ist (cut off: mehr als 10% positive), dann hat der Tumor die Fähigkeit auch ohne Androgene zu wachsen	<b>Totale Androgenblockade</b> <b>Lapatinib</b> in Studien getestet Es gibt immer wieder neue Antikörper; Standardverfahren beim metastasierenden Mammakarzinom
<b>MUC-1</b> ist ein Glykoprotein, das unabhängig vom PSA-Wert und Gleason Grad das Rezidiv nach RP prognostiziert.	<b>Positiv</b> Fast alle Lymphknotenmetastasen haben MUC1	Der Nachweis von MUC-1 im Tumorgewebe ist unabdingbar für Patienten, für welche die <b>Impftherapie MVA-MUC-1-IL2</b> eine Option ist; das PSA-Rezidiv wird nach hinten verlagert
<b>PAP</b> Marker für die Aggressivität des PC	<b>Positiv</b>	unabdingbar für Patienten, für welche die <b>Impftherapie Provenge®</b> gegen PAP-positive Tumorzellen eine Option ist
<b>Prolactin- Rezeptor</b>	<b>Positiv</b>	<b>Dostinex</b>
<b>Somatostatin- Rezeptor</b>	<b>Positiv</b>	<b>Somatostatin-Analoga</b>

# Chemosensitivitätstestung

Frau Dr. Jacob, Bad Wiessee

**Anmerkung vorweg:** Frau Dr. Jacob hatte per Email zugesagt, mir zu ihrem Vortragsthema schriftliches Material zuzusenden. Leider ist das nicht erfolgt. Ich versuche mit meinen Worten, mir im Internet und eigenen Datenbanken zugängliche Infos sowie meinen Seminarnotizen zu einem Bericht zusammenzufassen.

Im Vortrag ging es darum, wie zuverlässig man prüfen kann, ob eine Chemotherapie auch tatsächlich den Tumor zerstören kann und festzustellen, ob Krebszellen resistent gegen ein Zytostatikum oder eine Zytostatikagruppe werden, d.h. ob mit Dauer der Therapie ein anfänglich wirksames Medikament seine Wirksamkeit verliert.



(Anmerkung: Chemo-Sensibilitätstestungen bieten prinzipiell die Möglichkeit, das individuelle Ansprechen auf eine Chemotherapie vorherzusagen. Diese Tests sind daher geeignet, vor Beginn einer Therapie bei der Wahl der jeweils wirksamen Zytostatika zu helfen. Der Nutzen eines Chemosensibilitätstests hängt aber auch sehr stark von der Art des Tumors ab. Die Chemo-Sensibilitätstestung setzt sich aus zwei Teilen zusammen: Das Testverfahren selber und das Auswertverfahren. Für beide Teile gibt es derzeit noch keine Standards)

Tumorzellen, so Dr. Jacob, ändern sich durch die verschiedenen Therapien wie Chemotherapien oder antiandrogenen Therapien, sie werden durch die Therapien genetisch geschädigt. Übrig bleiben resistente Zellen. Unter den Mikrometastasen vermehren sich dann die resistenten Klone, an die man dann kaum rankommt. Die Klone können aber auch zu aggressiveren Tumoren werden. Man weiß heute, dass das auch durch bestimmte Chemotherapien ausgelöst wird.

(Anmerkung: Überspitzt formuliert kann man sagen, dass Tumoren so individuell sind wie der Fingerabdruck des Menschen. Das liegt daran, dass die genetischen Veränderungen, die zu einer Tumorentstehung geführt haben, sehr variabel sind. Daraus resultieren die individuellen Unterschiede im tumorbiologischen Verhalten und in dem Ansprechen auf Chemotherapie.)



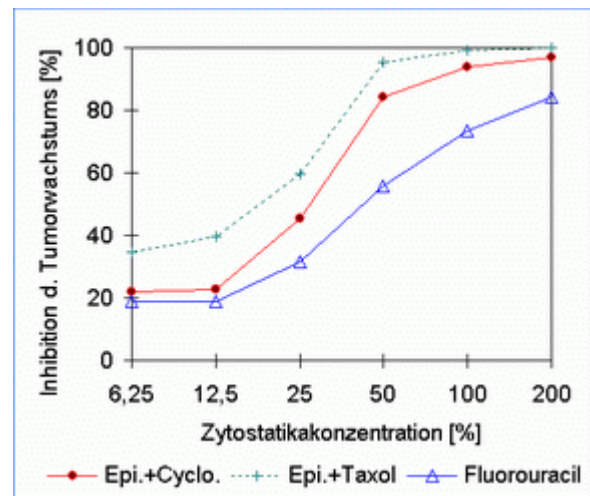
**Anmerkung:** Eine Resistenz besteht temporär, wenn die Tumorzelle sich in der wenig stoffwechsel-aktiven G0-Phase befindet. Eine primäre und dauerhafte Resistenz gegen ein Zytostatikum liegt in ca. einer von  $10^6$ – $10^7$  Zellen vor, entwickelt sich aber unter dem Selektionsdruck nach Exposition fort. Diese Resistenzmechanismen umfassen neben dem Apoptosemechanismus (bcl-2-Aktivierung, p53-Deletion) auch die Amplifikation oder Mutation oder Verlust der Zielstruktur (Enzyme bzw. DNS-konformationsändernde Proteine)

Frau Dr. Jacob betont, zu ihr bzw. in die dortige Klinik kämen seit nunmehr fast 15 Jahren nach OP, Radiatio oder Chemo austherapierte Patienten auf der Suche nach individueller Krebsbekämpfung. Nach Frau Jacobs Worten stehen dann zunächst Fragen an wie z.B. Wie kann man solchen Patienten weiterhelfen? Wie kann man überhaupt noch therapieren? Welche diagnostischen Verfahren stehen dafür zur Verfügung? Ansprechrate Chemotherapie

**meine Anmerkung ist hier die Stellungnahme eines Experten:** Die Dauer des Ansprechens kann in der Tat nicht präzise vorhergesagt werden. Bei einem Teil der Patienten kommt es früh zum Therapieversagen, andere zeigen ein z.T über Jahre dauerndes Ansprechen. Aus meiner Sicht völlig überzogen ist der Ehrgeiz, den PSA-Wert in ähnliche Bereiche herunterzudrücken wie unter der antihormonellen Therapie. Bei initial gutem Ansprechen richte ich die Therapie bei Männern mit fehlenden klinischen Symptomen nicht strikt nach einem 1 oder 3-Wochenrhythmus aus, sondern versuche, den PSA-Verlauf und existierende Beschwerden zur Grundlage der weiteren Therapieentscheidung zu machen.

Dabei muß klar sein, daß eine Chemotherapie beim Prostatakarzinom niemals zur Heilung sondern allenfalls zur Lebensverlängerung und Linderung klinischer Beschwerden führt. Daher sollte man(n) ev. nach ca. 3 Zyklen versuchen, die therapiefreien Zeiten auszudehnen und parallel den PSA-Wert sorgfältig zu beobachten. (Prof. W.Schultze-Seemann)

Es gibt in Deutschland ein Labor in Recklinghausen (Name Anschrift ist dem Verfasser leider nicht bekannt) und in Griechenland ([www.rgcc-genlab.com](http://www.rgcc-genlab.com)), welche die Chemosensitivitätstestungen bei Prostatakrebs durchführen. Der griechische Kollege sei lt. Frau Dr. Jacob ein Gentechniker; er entwickle neue medikamentöse Wege zusammen mit der Uni in Manchester. Die Charite in Berlin und ebenso die Uniklinik in Bochum würden jetzt auch mit ähnlichen Untersuchungen anfangen, allerdings nur beim kolorektalen Karzinom und beim Mammakarzinom. Der Test ermögliche nicht nur die Untersuchung der Wirksamkeit einzelner Medikamente, sondern auch die Untersuchung der Effektivität von Kombination, wie sie meistens in der Therapie verwendet werden.



**Das Verfahren:** Der Test wird an isolierten, lebenden Tumorzellen durchgeführt. Dazu wird eine Tumorprobe zügig und gekühlt ins Labor transportiert, enzymatisch und mechanisch zerkleinert. Es entsteht eine Suspension aus vitalen Tumorzellen, welche in einer Nährlösung zum Wachstum angeregt werden. Während dieser Wachstumsphase erfolgt eine Exposition mit verschiedenen Zytostatika bzw. Zytostatikakombinationen. Nach einer mehrtägigen Inkubationsphase wird der Anteil der überlebenden Zellen durch eine hochempfindliche Messung bestimmt.

Bei schwierigen Fällen wird bei beiden Laboren gegengetestet. Dr. Jacob: „Mikrometastasen korrelieren nicht mit dem Primärtumor. Wir sehen bzw. beurteilen ja immer nur ein kleines Teil des Tumor, nie den Gesamttumor. Bei Biopsien muß man sich die Frage stellen: Hast Du alles erwischt?“ Die Testungen erfolgen auch unter dem Blickwinkel der Überlegung des Arztes, was kann dem Patienten überhaupt noch zu muten bzw. was kann der Arzt dem Patienten nicht mehr zumuten. „Wir lassen untersuchen, welche Oberflächenrezeptoren vorhanden sind und welche Genabschnitte auf welchen Zytostatika bzw. Zytostatikafamilien reagieren“

Über 80 Prozent der Patienten sprechen dann auch auf die (labormäßig ermittelten) Medikamente an.

**Meine Anmerkung:** Die Testung ist mit rd. 1800 Euro recht teuer. Langfristige Aussagen bzgl. der Medikamentenwirksamkeit erkenne ich nicht, verändern sich doch die durch Zytostatika gengeschädigten Tumorzellen und bilden aggressivere Klone, „Übrig bleiben resistente Zellen, an die man nicht oder kaum rankommt.“ (Dr. Jacob) Ausserdem muß ich selbst initiativ werden, denn die Chemosensitivitäts-testung wird von meinem Urologen weder erwähnt noch angeboten. WDF

Überlegenswert sei, bestimmte Zytostatika (**Anmerkung:** vermutlich war das Docetaxel) mit Substanzen, die den TGF alpha-Rezeptor oder den EGF (Epidermal Growth Factor) hemmen, zu kombinieren. Weitere Überlegungen betreffen die Angiogenese-Hemmer (Thalidomid und Avastin).

In die Zukunft gerichtet betonte Fr. Dr. Jacob: „Gentherapien sind im Kommen.“

Denn man wisse mittlerweile, wie man Blut von den Risikofaktoren auf gentechnische Art und Weise und über die Proteine und über verschiedene Wachstumsfaktoren untersuchen und einstufen könne. Man wisse anhand der verschiedenen vom Tumor gebildeten Wachstumsfaktoren, warum ein Tumor mehr in die Knochen gehe oder ins Gehirn. Nach einer Prostataentfernung wäre es schon wichtig, zu kontrollieren, auch wenn man tumorfrei scheine oder glaube, es zu sein, welche Faktoren eventuell doch noch vorhanden sein können, die verantwortlich für ein späteres Metastasenwachstum z.B. in Knochen sind.

Im zweiten Teil ihres Vortrages ging es um die **dendritische Zellvakzinierung** beim Prostatakarzinom. Dr. Jacob: „Der Prostata-Tumor ist ein sehr interessanter Tumor.“ Der Einsatz von dendritischen Zellen sei eine Methode, das körpereigene Immunsystem für die Therapie zu aktivieren, denn Tumoren besäßen Mechanismen sich der Erkennung und dem Angriff des Immunsystems zu entziehen.

Dr. Jacob:“.....ein hochinteressanter Ansatz.“ Aus dem Blut gewonnene Dendritische Zellen des Patienten würden im Labor mit einem Impfstoff zusammengebracht, der das Immunsystem in die Lage versetze, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Die mit den Tumorantigenen beladenen Zellen werden anschließend unter die Haut injiziert und sollen von dort aus die zytotoxischen T-Zellen, die wegen ihrer zellzerstörenden Funktion auch Killerzellen genannt werden, aktivieren. Fr. Dr. Jacob berichtet von ersten erfolgreichen Ergebnissen bei Heilversuchen an ihren Patienten

**Ein Experte** meint zu diesem Thema in einem urologischen Forum: Eine Behandlung mit dendritischen Zellen sei eine rein experimentelle Therapie für Patienten im letzten Stadium der Krebserkrankung, deren Nutzen nicht nachgewiesen sei.

**Meine Anmerkung:** Es wurde im Seminar zwar mehr von Heilerfolgen bei verschiedenen anderen Krebsarten berichtet und weniger wenn nicht gar zu wenig von Erfolgen beim oder gegen den Prostatakrebs. Dennoch werde ich diesen Therapieansatz mit hoher Aufmerksamkeit weiter verfolgen/beobachten. Ich hoffe auf ein paar gute Ideen, die möglicherweise mehr prostataspezifisch sind als die heutigen. Ich wehre mich ganz entschieden, wenn man bei mir nach dem Versagen von Androcur, Casodex oder Trenantone oder sofort zu den Taxanen übergeht. Das mag für den onkologischen Urologen gut sein, für mich akzeptiere ich das nicht. Da erwarte ich mehr an Überlegungen, die sich aus kontinuierlicher Betrachtung und Überwachung meiner biochemischen Marker sowie meiner Befindlichkeit ableiten lassen, seien das Medikamentenkombinationen, seien es Überlegungen zu intermittierenden Therapien, seien das Überlegungen zu therapeutischen Pausen und Wiederaufgreifen eines Medikamentes, das vorher versagte. Da erwarte ich, dass auch mal über den Gartenzaun zu anderen Spezialisten geblickt wird, z.B. zum Lungenkrebs. Dort gibt es keine Hormontherapie, deshalb hat man dort eine viel längere Erfahrung mit der Chemotherapie. Das sind alles individuelle Überlegungen, die mehr Kreativität, Phantasie und Geduld erfordern als den Blick auf Richtlinien.

**Ich erwarte, dass mein Arzt sich schon bei einem Therapieversuch und später bei der Therapiedurchführung ständig fragt: Hat mein Patient einen Benefit davon, wenn man die Nebenwirkungen bei ihm und was an Veränderungen bei seinem Prostatakrebs passiert miteinander vergleicht? WDF**



Für die Vakzinetherapie mit Tumorantigenen werden entweder körpereigene (autologe) Tumorzellen oder kostengünstiger im Labor gezüchtete allogene Tumorzellen verwendet. Aus den körpereigenen Tumorzellen lassen sich jedoch, wenn auch recht teuer, die möglicherweise für den Therapieerfolg entscheidenden individuellen Antigenprofile herstellen. Fr. Dr. Jacob: „Körpereigene sind besser.“ In die Zellen werden Gene wie Interferon-Gamma (Interferone hemmen Wachstum und Zellteilung) und Interleukin-2 (Interleukine sind interzelluläre Botenstoffe) eingeführt. Das Interferon sorgt dafür, dass die Tumorantigene von dem Immunsystem besser erkannt werden, besser zugänglich werden, was zu einer effektiveren Immunantwort führt. Das Interleukin-2 verstärkt die Aktivität von bestimmten T-Zellen, die in der Lage sind, die Krebszellen zu töten.“ Im Gegensatz zu unveränderten Zellen können diese so genannten LNCaP-Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers mobilisieren und so den Tumor bekämpfen.“

**GVAX** wird aus allogenen Tumorzellen gewonnen, **Onyvax-P** besteht aus einer Kombination von drei allogenen Prostata-Ca-Zelllinien und **Provenge** (Sipuleucel-T) wurde bei Patienten geprüft, die ein metastatisches, Androgen-unabhängiges Prostatakarzinom hatten.

Die Therapie wird flankiert durch die Vorbehandlung des Tumors mittels Hyperthermie. Wesentliche Nebenwirkungen wurden lt. Dr. Jacob hierbei nicht beobachtet.

Mitschrieb nicht vollständig - Tiefere und bessere Informationen sind auf der lt. DR. Eichhorn in Vorbereitung befindlichen CD

## Aktive surveillance

Christian Ligensa

**Teil A:** Zu Beginn sinnierete Dr. Eichhorn: Wenn überlegt wird, ob man jedes Prostatakarzinom überhaupt behandeln muß, dann stellt sich die Frage, gibt es auch harmlose Prostatakarzinome?

C.L. betonte gleich zu Anfang: Es geht darum, Therapiekaskade zu vermeiden, ebenso auch Übertherapien. Neueste Erkenntnisse - hier verwies C.L. auf die Rotterdam-Studie von Prof. Schröder - würde erkennen lassen, daß nicht jeder kurativ behandelbare Patient auch tatsächlich sofort mit einer Operation oder Bestrahlung behandelt werden muß. Mit einer abwartenden, jedoch aktiven Führung des Patienten durch seinen Urologen könne der therapeutische Eingriff hinausgeschoben werden. Hintergrund dieser Strategie ist die Tatsache, daß sich das Prostatakarzinom über Jahre hindurch sehr langsam entwickelt.

Die Gruppe der Patienten mit sehr früh entdeckten Karzinom würde infolge der Vorsorgeprogramme immer größer. Die überwiegende Anzahl der neu diagnostizierten Karzinome wären nicht tastbare T1c-Tumore, die lediglich aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes erkannt werden. Für diese Patienten würde das bedeuten, sie müßten nicht unbedingt sofort nach der Diagnose operiert werden, sondern es wäre bei ihnen möglich, die Therapie hinauszuzögern, ohne das krankheitsspezifische Überleben zu verkürzen

**Meine Anmerkung:** Der Urologe ist bei der Diagnosestellung nicht in der Lage das Tumorverhalten - harmlos oder aggressiv - vorherzusagen. D.h. ein betroffener Mann muß selbst entscheiden, ob er Teufel oder Belzebub wählt, nämlich Überdiagnose oder ein zu spät entdecktes Karzinom. Derzeit weiß niemand, ob überhaupt und wenn ja bei wievielen Männern der PSA-Test im Rahmen eines active surveillance den Tod durch Prostatakrebs ersparen kann. Ob wir es wahrhaben wollen oder nicht, bei jedem von einem urologischen Gremium festgelegten PSA-Interventionswert wird ein Procedere in Gang gesetzt, das weder Urologe noch Patient hinsichtlich richtig oder falsch abwägen können, ist doch der auslösende PSA-Wert in seiner Höhe von vielen, sehr vielen und häufig nicht sofort erkennbaren Faktoren abhängig, wie niedrig differenzierte Tumorzellen, alterbedingt und auf Grund von Medikamenten. M.E. sollten wir, bevor wir mit Blick auf WW oder A.S. voreilige Schlüsse ziehen, die Ergebnisse der europäischen und der amerikanischen Studie mit zusammen 250.000 Männern abwarten. Selbst Prof. Schröder rät derzeit noch abzuwarten, bis alle Ergebnisse ausgewertet seien.

Und da hoffe ich mit dem so gewonnenen Zeitgewinn werden sich Erkenntnisse bzgl. der molekularpathologischen Erfassung vorhandener Tumorzellen anstelle von Surrogatmarkern durchsetzen. Denn die in der Selbsthilfegruppe immer wieder hörbar gequälten Stoßseufzer: mein PSA ist von 0,07 auf 0,09 gestiegen, lassen mich ahnen, auf welche beunruhigende Tortour sich Männer bei der Entscheidung für A.S. einlassen müssen, steht doch absolut keine therapeutische Konsequenz nach so einer PSA-Erhöhung an.

Hier zeigt sich das Dilemma: Urologen und insbesondere Hausärzte klären nicht genug auf, sind gelegentlich vielleicht auch nicht ehrlich genug zu ihren Patienten. Manchmal beschleicht mich der Verdacht, genährt durch eine unfruchtbare Diskussion zum besagten Thema mit meinem Hausarzt, dass dieses Thema schlichtweg zu komplex für einige Mediziner scheint. WDF

C.L.: Active surveillance und Watchful Waiting sind unterschiedliche Konzepte.

Eine active-surveillance-Therapie sei möglich (Whitmore) bei

T1c

Prostatadichte  $< 0,15$  PSA/ccm

Gleasonscore  $\leq 6$

befallene Biopsiestanzylinder  $\leq 3/6$

Tumoranteil im befallenen Stanzylinder  $\leq 60\%$

Ein interessantes Ergebnis der Schröderstudie sei ein sogenannter Risikokalkulator.

Die selbstgestellte Frage: Ist active surveillance sicher? beantwortet C.L. mit den wenig wertvollen Hinweisen auf einen us-amerikanischen Experten:

98 Prozent überleben 5 Jahre, wenn PSA  $< 10$ ng/ml, der Gleason  $< 7$  und Klinik T1 - T2.

**Meine weitere Anmerkung:** Seitdem es den PSA-Wert gibt, werden viele Karzinome im zunächst klinisch unauffälligen Stadium entdeckt. Aber das heißt doch noch lange nicht, diese Patienten bedürften keiner Therapie und könnten -wenn auch unter Beobachtung- erst mal abwarten. Ist es nicht vielmehr so, dass gerade durch die frühzeitige Diagnose diese Männer kurativ behandelt werden können, also z.B. operiert oder bestrahlt werden können. Mit Verlaub Herr Prof. Schröder oder BPS, sprich Christian Ligensa: Das als Übertherapie zu bezeichnen halte ich für eine schlichte Überreaktion. Immerhin stellen die Pathologen in ca. 30 Prozent der Fälle nach der Operation fest, dass die Diagnose den Prostatakrebs „unterschätzt“ hat. Ich denke auch, dass Publikationen mit

Hinweisen auf ein Sinken der Gesamtsterblichkeit und das Risiko, Metastasen und einen lokalen Progress zu erleiden bei Patienten mit einem Pca nach RPE die Schröderstudie durchaus zwar nicht in Frage stellen, aber immerhin einen ernstzunehmenden Widerspruch darstellen.

- Bei den Zahlen beziehe ich mich auf den österr. Urologen Dr. J. Huber und eine Publikation J Urol Rrogynäkol 2006;13 (2);18-20 WDF

C.L. zitiert dann noch ein paar Sätze zur Hormonblockade, die ich unkommentiert lasse:

- Ein früher Einsatz der Hormonblockade verringert die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren zu versterben.
- Der frühe Einsatz der HB wirkt „lächerlich“ gut. Man solle deshalb nicht warten.
- Eine zeitig angewandte HB rettet Leben.

Die auch vorgestellte detaillierte Krankheitsgeschichte von C.L. habe ich nicht mitgeschrieben.

## Cholin-PET/CT

Prof. Reske, Ulm

**Meine Anmerkung** vorweg sind brennende Fragen, die ich hoffe, beantwortet zu erhalten:

- Kann mit MRT unterschieden werden zwischen normalen und pathologischen Lymphknoten ?
- Ab welcher Tumorgröße kann die Cholin-PET/CT-Untersuchung ein biochemisches Rezidiv erkennen?
- Ab welchem postoperativen absoluten PSA-Wert kann die Cholin-PET/CT-Untersuchung bzgl.einer Tumorprogression sinnvoll eingesetzt werden?

### **Zum Primärtumor:**

80 % Der Tumore befinden sich in der Peripherie. Prof. Reske: „In der zentralen Zone sind wir blind, die 20 Prozent der zentralen Karzinome finden wir in aller Regel mit PET/CT nicht.“

Im traditionellen CT würde die Prostata wie ein homogener, grauer Klumpen aussehen. Die CT Untersuchung, insbesondere die Spiral-CT Untersuchung, habe in der Detektion eines Lokalrezidivs nach Primärtherapie wenig Aussagekraft, da weder Kontrastmittelaufnahme, noch Gewebeveränderungen die Spezifität auf das Vorliegen eines Tumors erhöhen

**Prof. Reske ist der Meinung, es bringe wenig, „irgendwo“ ein Kernspin machen zu lassen, man solle zu einer Praxis mit Erfahrung gehen, die sich auf Prostata spezialisiert habe.**

Die Spektroskopie sei eine komplizierte Methode, die zeitaufwendig artefaktanfällig sei. Der gesamte logistische Aufwand sei sehr hoch. Prof. Reske: „Wir teilen die Begeisterung für dieses Verfahren nicht. In meiner Klinik führen wir die Spektroskopie nicht routinemäßig durch.“

### **Nach Meinung von Prof. Reske hat sich ausser PET/CT keine Methode zur bildgebenden Darstellung der Prostata durchgesetzt.**

Prof. Reske: „Wenn Sie sich entschließen, eine solche Diagnostik zu machen, gehen Sie zu einem Profi, der ein PET/CT hat. Wir nehmen noch MRT zusätzlich hinzu und können dann Primärtumore durch C-11 Cholin in einem hohen Prozentsatz von 85%-90% und normal oder nur gering vergrößerte Beckenlymphknoten nachweisen, die durch konventionelle bildgebende Diagnostik nicht aufgefunden werden können.“

und fügt hinzu: „Auch diese Methode ist nicht hundertprozentig, aber nach meinem Kenntnisstand das Beste was es derzeit gibt.“

Bei der PET-Bildgebung, welche in der Lage ist Stoffwechselaktivitäten aufzuzeigen kommen, Radiotracer wie FDG, Cholin und Acetat zum Einsatz. F-18 FET ist ein Marker, der Entzündungen zeigt. Prof. Reske: „An der Prostata ist das Nonsense.“ Während sich FDG als wenig aussagekräftig erwies,

**Anmerkung:** Aufgrund des geringen Glukosemetabolismus ist diese Tumorentität keine Indikation zur FDG-PET-Untersuchung. Außerdem ist die Prostata durch die Nähe zur Harnblase meist durch Überstrahlungsartefakte (Urinakkumulation in der Blase) auch nicht sicher beurteilbar  
WDF

würden Acetat und Cholin viel versprechende Mehranreicherungen im Tumorgewebe anzeigen.

**Anmerkung:** Was ist und Wie entsteht ein Tracer? Das Rezept sieht auf den ersten Blick einfach aus: Man nehme Moleküle, die ein Atom enthalten, das Positronen aussendet, die sich sonst aber ähnlich verhalten, wie die natürlichen Botenstoffe. Diese so genannten Radioliganden, die sich an die spezifischen Rezeptoren anlagern können, injiziert man in die Blutbahn eines Menschen. Über Minuten bis Stunden kann man dann mit der PET-Technik registrieren, wo sich die radioaktiv markierten Moleküle sammeln. Doch das Rezept ist bei weitem nicht so simpel, wie es auf den ersten Blick scheint. Sein Erfolg steht und fällt mit dem "Spurensucher" (engl. Tracer). Ein Isotop (Radionuklid), zumeist in Verbindung mit einer speziellen Trägersubstanz, bezeichnet man als radioaktiven Tracer oder als Radiopharmakon. Radiopharmaka sind radioaktiv markierte Stoffe, die für die Verabreichung an Patienten konfektioniert sind und für die Diagnose und Therapie verwendet werden. Sie unterliegen dem Arzneimittelgesetz. Für die Herstellung resp. Aufbereitung der diversen Tracer braucht man ein spezielles Labor. Waren die Tracer ursprünglich einfache anorganische Ionen, so sind es heute komplexe organische Moleküle, viele mit Affinität für bestimmte Rezeptoren. Die radioaktive Strahlung dient als Signal, um zu erkennen, wann - wieviel - wohin vom diagnostisch eingesetzten Radionuklid geht bzw. gegangen ist. Und schließlich darf der Tracer nicht giftig sein - zumindest muss er in der

extrem niedrigen Dosierung, die für PET-Untersuchungen benötigt wird, unbedenklich sein. (aus: Scinexx, das Wissensmagazin) WDF

Prof. Reske stellte verschiedene PET-Tracer vor und

PET-Tracer	Erläuterung	Einsatz lt. Prof. Reske
F-18 FET	Aminosäuretransport	Bei Entzündungen, funktioniert an der Prostata nicht
C-11	Azetat; oxidativer Stoffwechsel	gut einsetzbar an der Prostata
C-11	Cholin	gut einsetzbar an der Prostata
F-18 FDG	Glucosestoffwechsel	Grauzone
Gab8 DOTA-Tyrosinocetotid	Bombesin/Tumorrezeptoren	zeigt NE-Zellen (zeigt neuroendokrine Tumore)
F-18 ?	???	Androgenrezeptor

erläuterte kurz den Wirkmechanismus des Cholin-Tracers C11. Cholin ist ein Naturstoff und kommt in zahlreichen Nahrungsmitteln vor. C-11-Cholin unterscheidet sich von natürlichem Cholin nur durch die radioaktive Strahlung, jedoch nicht chemisch und ist deshalb für den menschlichen Organismus nicht toxisch. Im Prostata-Karzinom wird Cholin vermehrt in Zellwandbestandteile von Krebszellen (Prof. Reske: Die Theorie mit den Membranlipiden halte ich für Nonsense, eine verstärkte Anreicherung von Cholin findet sich auch an anderen Stellen im Körper) eingebaut und kann mit einem Positronen-Emissions-Tomographen („PET-Scanner“) bildlich dargestellt werden .

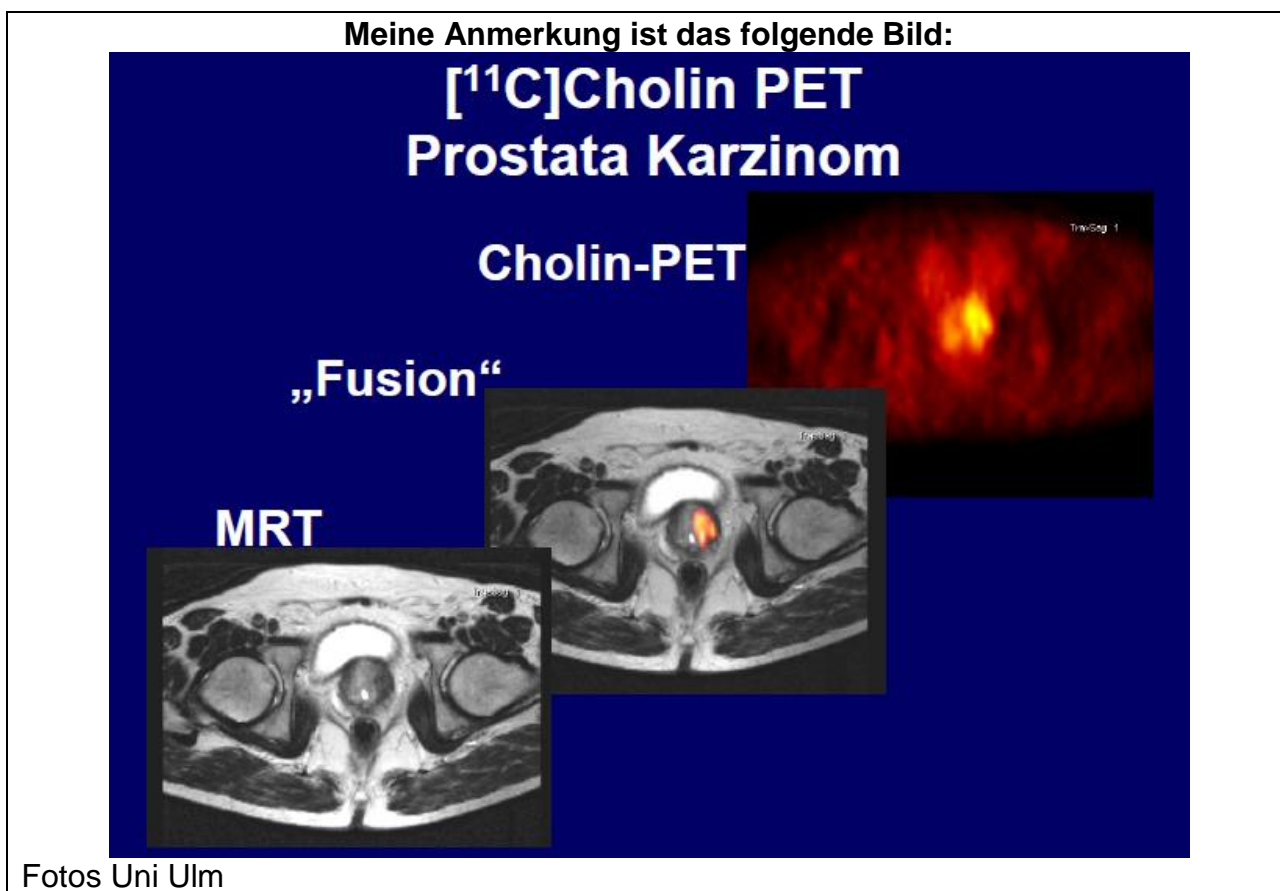
**Anmerkung aus einer Studie**(Kotzerke et al., 2003): C-Acetate and C-Choline beim Prostatakarzinom und seinen Metastasen waren so weit identisch, dass keine der beiden Substanzen favorisiert werden konnte. Derzeit können beide Radiotracer die Therapieplanung durch den Nachweis von Lokalrezidiv, Lymphknoten- oder Skelettmetastasen beeinflussen. Ho et al. (2003) machten vergleichende Versuche an Patienten mit Hepatozellulären Karzinom unter Verwendung von F-FDG und C-Acetate. Hierbei stellten sie fest, dass die Sensitivität von F-FDG nur 47,3% betrug, wohingegen die Sensitivität von C-Acetate bei 87,3% lag. Interessant hierbei war auch, dass F-FDG wenig differenzierte Tumore entdeckt hat, wohingegen mit C-Acetate die gut differenzierten Tumore entdeckt wurden.

### **Zum Lokalrezidiv:**

Prof. Reske: „Wir sind da sehr unter Druck durch die Strahlentherapeuten.“ Der PSA-Interventionspunkt bei den Strahlentherapeuten, in Studien aber auch bzgl. der Definition des Lokalrezidivs ganz allgemein sei immer mehr abgesunken und die Strahlentherapeuten möchten im Grunde genommen schon bei PSA 0,2 ng/ml eine Diagnostik haben. Das bedeute häufig ein, zwei oder drei stecknadelkopfgroße Läsionen in einer sehr komplizierten Anatomie nachzuweisen. Das sei an der Grenze des Machbaren.

Normalerweise seien Rezidive einfach zu diagnostizieren, weil die störenden Signale der normalen Prostatahyperplasie oder der Prostatitis weg seien. Die diagnostische Genauigkeit würde von der vorhandenen Tumormasse deutlich beeinflusst, so dass bei sehr kleinen Tumorherden die Nachweisbarkeit sinkt.

70 Prozent der Lokalrezidive seien cholin positiv. Prof. Reske: „Bei den anderen 30 Prozent Lokalrezidiven sind wir nicht blind.“ Der Nachweis erfolge über zusätzliche MR-Signale mit Spule.



**Der PSA Schwellenwert, mit diesen Verfahren etwas zu sehen, liege bei knapp 0,5 ng/ml bei 60 Prozent der untersuchten Patienten** (das seien noch unveröffentlichte Daten). D.h.: Das Lokalrezidiv des Prostatakarzinomes kann mit der <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT-Untersuchung zuverlässig nachgewiesen werden

#### **zu Lymphknotenmetastasen/nodales Rezidiv:**

Lymphknoten sind nach Ansicht von Prof. Reske die größte Herausforderung für die Bildgebung. Es gibt spektakuläre Bilder. Das beantwortet aber nicht die Frage: Wie sieht es mit den kleinen Lymphknoten aus?

Mit der Kombination CT/PET und MR könne man größere Rezidive gut diagnostizieren. Schwierig sei die Frage des Lymphknotenstaging. „Da gibt es keine gescheite Lösung.“ Prof. Reske betont, derzeit könne man aus seiner Sicht den negativen prädiktiven Wert mit 70 bis 80 Prozent beziffern, den positiven prädiktiven Wert jedoch nur mit 50 Prozent. D.h. 50 Prozent richtig, 50 Prozent unstrittige sonstige Nachweise, dabei sei aber alles, was ein Cholinsignal auslösen könne. Prof. Reske: „Da würden wir gern besser werden.“ Über Cholin und PET/CT hinaus sieht Prof. Reske keinen Ansatzpunkt, wohl aber über Kernspin und Nanopartikel. (Anmerkung: siehe USPIO). Die Daten von der Arbeitsgruppe um Prof. Barentz seien spektakulär, nämlich Sensitivität und Spezifität mit 95 Prozent bei Mikrometastasen und Lymphknotenmetastasen. Es gebe aber zwei Probleme: Die Daten wurden noch nirgends reproduziert und das

Kontrastmittel (Sinerem) sei nicht zugelassen. In Ulm gebe es derzeit Tests mit einem anderen Verfahren, das lt. Prof. Reske hoffentlich bald zu einer Lösung beim Nachweis des frühen Lymphknotenbefalls führt.

### **zur Fernmetastasierung:**

Beim Re-Staging bietet die 11C-Cholin PET/CT bei ansteigendem PSA die Möglichkeit mit einer höheren Sensitivität als konventionelle bildgebende Verfahren ein Lokalrezidiv, Lymphknoten- oder Fernmetastasen (z.B. Knochen) festzustellen. Das gilt auch für frühe Metastasierungen.

In einer Untersuchung bei Patienten mit ansteigenden PSA-Werten nach einer primären Therapiemassnahme konnte die 11C-Cholin-PET/CT-Untersuchung deutlich empfindlicher als konventionelle Methoden erneute Tumorabsiedelungen in der ehemaligen Operationsregion (Lokalrezidiv oder lokoregionäres Lymphknotenrezidiv) nachweisen. Dies gilt auch für Metastasen außerhalb des primären Bestrahlungsfeldes

**Mein persönliches Fazit:** Die Durchführung einer 11C-Cholin-PET/CT scheint sinnvoll  
*Bei Patienten mit Verdacht auf eine Prostatakarzinom trotz vorangegangener Gewebeprobeentnahme ohne Tumornachweis*

- bei auffälligem transrektalen Ultraschall (TRUS) und/oder
- bei auffälligem Tastbefund und/oder
- bei einer fortbestehenden PSA-Erhöhung

*Bei Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom*

- zur Entscheidungsfindung weitere Therapiestrategien (Bsp. Bestrahlung, Hormon-therapie, Operation)

- zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen (Lymphknotenbefall)

- zum Ausschluss von Metastasen (Tochtergeschwülsten) in inneren Organen und in Knochen

*Bei Patienten nach radikaler Prostatektomie (Totaloperation der Prostata) und Ansteigen des PSA-Wertes*

- ohne Hormontherapie
- nach Bestrahlung ohne Hormontherapie

WDF

### **Prof. Reske zu Fragen aus dem Publikum:**

Die Frage, ob die PET/CT-Untersuchung für **Kassenpatienten** zugänglich seien, beantwortet Prof. Reske so: Das Klinikum berechnet für eine komplettes Paket PET/CT- und ggf. MRT-Untersuchung pauschal 750,00 Euro

Ab welchem **PSA** macht PET/CT Sinn? Antwort: 1,0 bis hinunter zu 0,5

**Meine Anmerkung + Ergänzung:** "Detektion maligner Läsionen durch PET beim biochemischen Rezidiv eines PCa nach RRP" Unter diesem Titel erschien in den Urologischen Nachrichten 12/2006 ein Artikel, dessen Schlussfolgerungen vielleicht eine Hilfe bei der Frage sind, bei welchen PSA-Werten ein PET/CT sinnvoll scheint. Dort war zu lesen: *Daraus ergibt sich nach unseren Untersuchungsergebnissen folgende Schlussfolgerung: Obwohl grundsätzlich eine Detektion von Tumorkläsionen beim PSA-Relapse mit der PET möglich ist, ist die Methode bei niedrigen PSA-Werten (bis 2,5 ng/ml) nicht hilfreich und bei PSA-Werten bis 4,0 ng/ml nicht verlässlich*

**einsetzbar.** Wie bereits beim bekannten Tracer 18F-FDG wurden auch durch 11C-Cholin und 11C-Azetat entzündliche Prozesse falsch positiv erfasst. Der Einsatz dieser Tracer kann bei Patienten mit höheren PSA-Werten von Nutzen sein, um zusätzlich Fernmetastasen auszuschließen, wenn eine lokale Salvage-Therapie geplant ist. ...  
Autoren: Dr. Volker Müller-Matheis et al, Urologische Klinik Universitätsklinikum Düsseldorf, Nuklearmedizinische Klinik Düsseldorf und Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich GmbH. WDF

Passen schwergewichtige Patienten (**Gewicht und Größe**) durch die Röhre? Antwort: Der Tisch kann 150 KG tragen, bzgl. der Schulterbreite muß man ausmessen, ob es geht.

**Wie oft** kann man PET/CT wiederholt machen? Antwort: Zwei, drei PET/CT pro Jahr sind völlig unbedenklich.

**Anmerkung:** Bildgebende nuklearmedizinische Verfahren zielen im Gegensatz zu den meisten anderen radiologischen Methoden nicht primär auf die Darstellung anatomischer Strukturen ab. So entspricht die Bildintensität in der Skelettszintigraphie nicht der Knochenmasse, sondern der Aktivität der Umbauvorgänge an der Knochenoberfläche, und das Lungenszintigramm – je nach verwendeter Untersuchungssubstanz – dem Grad der Lungendurchblutung bzw. der Güte der Ventilation in einzelnen Lungenarealen.  
PET und SPECT sind derzeit die einzigen Verfahren, bei denen die molekulare Bildgebung bereits eine klinische Anwendung erfährt. Als Verfahren, das eine bessere Quantifizierung und bessere Abbildungsqualität aufweist, besitzt PET gegenüber SPECT einige Vorteile.  
Im Vergleich zur PET weist die MRI aus grundlegenden physikalischen Gründen eine deutlich niedrigere Sensitivität auf, was ihre Anwendung in der molekularen Bildgebung jedenfalls limitiert. Auch die Möglichkeit zur Quantifizierung von Stoffwechselfdaten mit der MRI ist im Vergleich zur PET wesentlich geringer, trotz ihrer wesentlich besseren Abbildungseigenschaften. WDF

Mehr auf der CD, deren Vertrieb lt. Dr. Eichhorn beabsichtigt ist.

## Lymphadenektomie

Dr. Oberneder, München-Planegg

Lymphadenektomie

Dr. Oberneder, München-Planegg

Dr. Oberneder betonte gleich zu Anfang: „PK ist eine hochintelligente Krankheit, die sich auf vielfältige Art und Weise unseren therapeutischen Bemühungen entziehen kann.“ Das Problem sei, Fehleinschätzungen zu vermeiden vor dem Hintergrund, „wir könnten zu spät kommen oder zuviel tun“. Andererseits gelte es zu vermeiden, den Patienten durch abwartendes Verhalten in Gefahr zu bringen. Kein Operateur würde ein Mammakarzinom zurücklassen, wenn ein Lymphknoten befallen ist.

Nicht nur die Urologen hätten mit einer abwartenden Therapie Probleme, sondern auch die Patienten: „Das ist ein Wahnsinnsstress, immer wieder diese Kontrollen über sich ergehen zu lassen.“

Dr. Oberneder erläuterte zunächst das Entstehen von Lymphknotenmetastasen: Jeder Krebs wie auch der Mensch selbst sei ein Individuum. Der Eine kann das, der



andere etwas anderes und genauso unterschiedlich seien die biologischen Eigenschaften des P-Krebs:.... infiltriert zu wachsen, die Kapsel zu durchbrechen und in Adern, in Venen, in Arterien und in Lymphgefäße einzuwachsen. Es wird zwangsläufig mit diesem Einwachsen zu einer Streuung kommen. Krebszellen gehen mit der Lymphflüssigkeit, darin wird abgestorbenes Zellenmaterial abtransportiert, „auf die Reise“ und genauso kann es auch in den Blutbahnen passieren. Daher komme es auch, dass bei jedem Patienten, der einen aggressiven Tumor habe, Tumorzellen im Blut nachgewiesen werden können - was nicht heißt, dass jeder Patient eine Metastasierung habe. Die Tumorzellen siedeln sich dann in den Lymphknoten an. Und wenn dann diese Zellen dort auch noch andocken können, sich Blutversorgung beschaffen und wachsen, dann wird es zu einer Metastase in den Lymphknoten kommen.

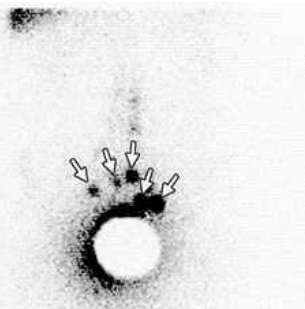
Leider sei es statistisch belegt, dass wenn ein Tumor die vorgenannten Eigenschaften habe, er auch schon in anderen Körperregionen Tumorzellen abgestreut habe. Deswegen waren in der Vergangenheit die therapeutischen Bemühungen, bei Lymphknotenbefall noch Heilung zu bringen, relativ frustrierend.

Daraus würden sich derzeit unbeantwortete Fragen stellen wie: Liegt das daran, dass wir noch nicht wußten, wohin die Tumorzellen abfließen? oder: Liegt das daran, dass zu wenig Lymphknoten entfernt worden sind? „Bisher haben wir nur Hypothesen und wir glauben an diese Hypothesen. Aber die letztendliche Sicherheit, was wir mit der Lymphadenektomie überhaupt erzielen, ist nicht gegeben.

#### **Zwei Anmerkungen:**

1. Die Standard-Lymphadenektomie wird dem Vernehmen nach auch heute immer noch nach Ergebnissen aus 50 Jahre alten Studien durchgeführt. Die modifizierte Lymphadenektomie wird heutzutage am häufigsten durchgeführt, die erweiterte Lymphadenektomie wird nicht als Standard-Operation bezeichnet. (Prof. Riedl, Baden bei Wien)
2. Der Stellenwert der präoperativen Lymphszintigraphie ist zumindest im Rahmen der retropubischen Prostatektomie vergleichsweise gering, da Lymphbahnen oftmals nicht dargestellt werden, der Zeitpunkt des Lymphabflusses zum Teil nicht unerheblich variiert und die intraoperative Sondenmessung meist mehr radioaktive Lymphknoten identifiziert als präoperativ dargestellt. (Dr. Wawroschek, Oldenburg)

Die diagnostische Feststellung von N+ habe prognostische Konsequenzen und „wenn wir keine Zusatztherapie auf hormoneller oder chemotherapeutischer Basis machen, erleidet der Patient ein PSA-Rezidiv.“ Es sei ein Problem vor der Operation dem Patienten Sicherheit bzgl. des Lymphknotenbefalls zu geben.



Die Prostatalymphszintigraphie zeigt die Wächter-Lymphknoten der Prostata (weiße Pfeile). Abgedeckt ist die Radioaktivität der Prostata (weißer Kreis)  
Dauer der Aufnahme: 100 Min.  
(Foto und Text Dr. Wawroschek)

Keinem bildgebenden Verfahren, weder der Lymphangiographie, noch der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie, wird heute ein hoher Stellenwert beim Nachweis positiver Lymphknoten zugemessen.

Unsicherheit bestehe hinsichtlich der Entscheidung mittels Partintabellen, Unsicherheit bestehe, wenn sich der Urologe allein auf den Gleasonwert verläßt, werden doch oftmals weitaus aggressivere Stadien durch den Pathologen nach der OP festgestellt. „ Die Frage nach der Sicherheit, ob Lymphknoten befallen sind oder nicht kann heute noch nicht sicher beantwortet werden. Und wir müssen uns spätestens dann damit auseinandersetzen, wenn uns der Patient z.B. mit einem Gleason 7 oder 8 und ansteigendem PSA fragt: Wäre es nicht besser gewesen, die Lymphknoten gleich zu entfernen?“ Durch verfeinerte Nachweismethoden mit Hilfe immunhistochemischer Verfahren zeigte sich bei Niedrigrisiko-Patienten ein geringer Befall der Lymphknoten.

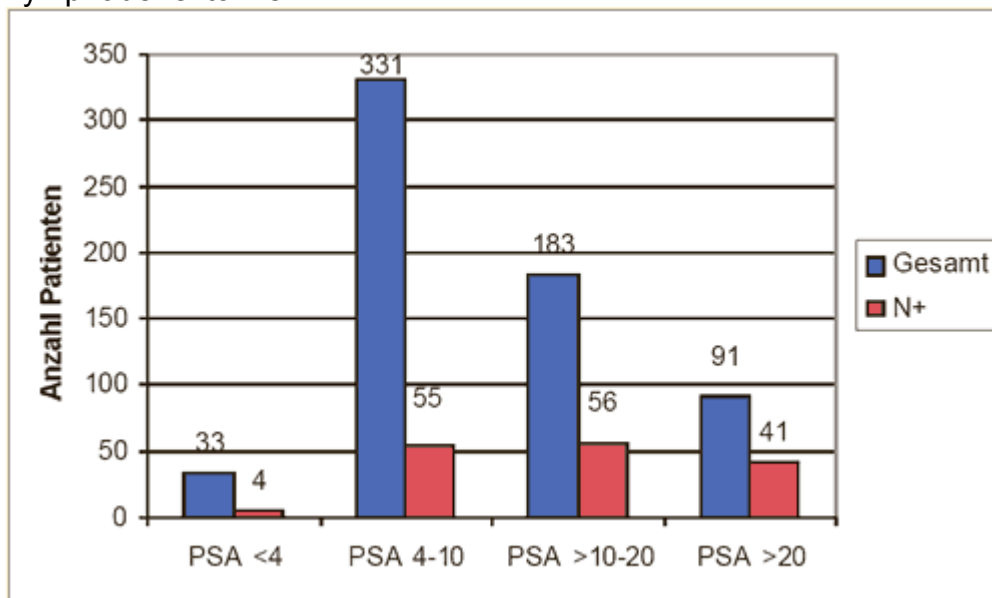
PSA (ng/ml)	PLND konventionell N+	PLND Sentinel-Technik -N+	Erweiterte PLND N+
0-4	0	0	10 %
4-10	4,8 %	16,1 %	13 %
10-20	8,7 %	34,5 %	31 %
> 20	17 %	56,3 %	45 %
Gesamt (292/463 Pat.)	8,9 %	29,3 %	

### Rate positiver Lymphknoten

Daten von Prof. Studer, Bern + Dr. Wawroschek, Oldenburg

während bei Hochrisiko-Patienten jeder dritte Patient positive Lymphknoten aufwies. Und davon waren rd. 44 % der Lymphknoten-Metastasen so klein, daß sie nur im Rahmen einer histologischen Routineaufarbeitung gefunden wurden.

Die offene Operation sei hinsichtlich der Entfernung von Lymphknoten der Standard, weil am längsten praktiziert, am besten untersucht wurde und weil es der beste Weg sei, auch tastend noch einen kleinen harten Lymphknoten zu finden. Bei laparoskopischer OP -egel welches Verfahren anwendet würde- habe der Operateur Schwierigkeiten, in die letzte Nische, wo betroffene Lymphknoten sein können, einzudringen. Dr. Oberneder „Ich persönlich bin in aller Regel ein Verfechter der offenen Lymphadenektomie.“



Wawroschek: Einfluss des PSA-Werts auf den Lymphknotenstatus bei 638 Patienten.

So wurden z.B. bei 55 von 331 Patienten (ca. 17%) mit einem PSA-Wert zwischen 4 und 10 ng/ml Lymphknotenmetastasen gefunden.

Tabelle: Dr. Wawroschek

Zur Frage, welche Lymphknoten müssen überhaupt entfernt werden?

Häufig würde die Lymphadenektomie durchgeführt mit Entfernung des lymphatischen Gewebes aus der Fossa obturatoria und entlang der V. iliaca externa. Hierbei würden möglicherweise und von Fall zu Fall unterschiedlich ein Teil möglicher positiver Lymphknoten nicht entfernt. Nicht zuletzt mit Blick auf das Lymphknotenrezidiv sollte nach Meinung von Dr. Oberneder zur vollständigen Entfernung sämtlicher primärer Drainagegebiete der Prostata das sich netzwerkartig ausbreitende Lymphgewebe auch

entlang der Arteria und Vena iliaca interna entfernt werden. Bei dieser sogenannten erweiterten Lymphadenektomie beträgt die mittlere Anzahl entfernter Lymphknoten mindestens 20 (von bis zu 50), das ist ungefähr das Doppelte wie bei der begrenzten Lymphadenektomie.

**Anmerkung von Prof. Dr. med. Urs E. Studer, Urologische Klinik der Universität Bern:**

Ohne Entfernung des lymphatischen Gewebes entlang der Arteria iliaca interna wären circa 20 Prozent der Patienten „understaged“, und bei fast zwei Drittel der Patienten mit positiven Lymphknoten wären solche zurückgelassen worden.

und

Radikal prostatektomierte Patienten mit entfernten Lymphknotenmetastasen haben 10-Jahres-Überlebenschancen zwischen 60 bis 94 Prozent, auch wenn bis zu 90 Prozent der Patienten einen PSA-Relapse zeigen.

Die Sentinellymphadenektomie, wie sie in Augsburg propagiert würde, ist für Dr. Oberender kein vorteilhaftes Routineverfahren. (**Anmerkung/Ergänzung:** In ein tumoröses Organ wird radioaktives Material injiziert, welches über die Lymphbahnen zu den regionären Lymphknoten transportiert wird. Mit Hilfe einer Gamma-Sonde wird dann die Anreicherung dieses Tracers in den Lymphknoten gemessen. Die ersten befallenen Lymphknoten bezeichnet man als „Sentinel-Lymphknoten“ -Wächter-Lymphknoten- Beim Mammakarzinom ist diese Technik bereits ein Standard-Verfahren.)

**Zu den Nebenwirkungen:**

Dr. Oberneder: „Wenn wir mit einer Lymphadenektomie in ein verzweigtes funktionierendes Körpersystem eingreifen, müssen wir dem Patienten mitteilen: was passieren kann.“

Nervenverletzungen und Verletzungen benachbarter Organe seien so selten, das kann man vernachlässigen könne, Gefäßverletzungen (bei offener OP) seien nicht bekannt Relevant sei: 40% der Männer hätten Lymphozelen und Oedeme, jeder 10te sei symptomatisch. D.h. durch die Lymphadenektomie gibt es eine hohe Rate an Lymphozelen. Das sind Flüssigkeitsansammlungen im Wundgebiet. Diese Lymphozelen können sehr hartnäckig sein, verschwinden nach einiger Zeit, sind völlig harmlos, wenn nicht ein Druck auf die Venen entsteht oder sie sich mit Bakterien besiedeln. In dem Moment, wo die Lymphozele eine große Blase bildet und auf die Vene drückt, folgen im unteren Bereich venöse Abflußstörungen und damit Schwellungen und damit wieder Thromboseneigung. An diesem Punkt müsse eingegriffen werden, denn an diesem Punkt könne es für den Patienten gefährlich werden, denn Thrombosen im Beckenbereich können Lungenembolien auslösen.

Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten hätte nach dessen Entfernung sehr gute Chancen mehr als zehn Jahre rezidivfrei zu überleben. Sind mehrere Lymphknoten befallen, ist das rezidivfreie Überleben zeitlich reduziert. Dies weist darauf hin, dass eine komplette Entfernung der vorhandenen Tumormasse, insbesondere von Mikrometastasen in regionären Lymphknoten, bei Patienten mit einem Prostatakarzinom kurativ sein könne, d.h. wenn alle bei der Lymphknotenadenektomie erreichbaren Lymphknoten auch entfernt würden.

Bei Niedrigrisikopatienten gebe es nach den Leitlinien die Möglichkeit, die

Lymphknotenentfernung ganz wegzulassen, bei Risikopatienten sei in seiner Klinik eine erweiterte Lymphknotenadenektomie üblich.

**Mein Fazit:** Durch die traditionelle Standard-Lymphadenektomie wird nur ein kleiner Teil der tumorbefallenen Lymphknoten gefunden, sie ist für mich kein akzeptables Vorgehen bei Prostatakrebs. WDF

Mehr auf der von Dr. Eichhorn angekündigten CD.

## Molekulare Targets

Dr. Walter, Regensburg

Im Gegensatz zu vielen soliden Tumoren bietet das Prostatakarzinom eine relativ gute Prognose, auch bei systemischem Befall, da für einen gewissen Zeitraum eine Hormonsensitivität des Adenocarcinomes gegeben ist, die einen medikamentösen Angriffspunkt bietet. Jedoch kommt es bei vielen Patienten nach unterschiedlich langen Zeiträumen zu einem Verlust dieser Hormonsensitivität. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom stellt eine große Herausforderung dar, da es nur sehr begrenzt auf chemotherapeutische und radioonkologische Interventionen reagiert.

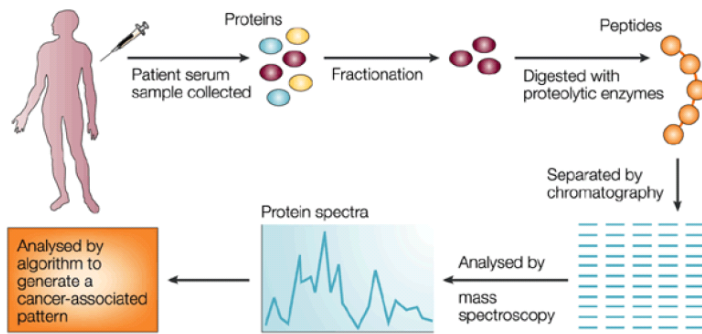
Ziel sei es, in prospektiven Studien neue chemotherapeutische Angriffspunkte zu entwickeln. Bisher schlecht erforschte Prozesse molekularer Veränderungen, die für die Entstehung und den Progress von Tumoren und speziell beim Prostatakarzinom verantwortlich sind, und bisher nur teilweise oder gar noch unbekannt biologische Prozesse können auf molekularer Ebene analysiert werden. Gen-Chip-Methoden erlauben effektivere Analysen.

Nach Einschätzung von Dr. Walter sind darunter Marker, die der Unterscheidung von indolenten und signifikanten Prostatakarzinomen dienen können. Entwickelt werden dabei neue Techniken, um die dabei erforderlichen zahlreichen prostatabiopsien in einen Tissue Microarray zu integrieren.

Das wachsende Verständnis der Molekularbiologie zellulärer Signalkaskaden in gesunden und in Tumorzellen hat in den letzten Jahren zur Entwicklung zahlreicher neuer Wirkstoffe geführt. Die meisten dieser neuen Medikamente richten sich gezielt gegen einzelne Moleküle in zellulären Signalkaskaden und werden synonym als „Molecular“, „Targeted“ oder „Biological Therapies“ bezeichnet.

Mit diesen molekularbiologischen und biochemischen Methoden ist es möglich, mehrere Zehntausend Gene oder Proteine ( DNA-, RNA- und Proteinarrays) von z.B. Tumorgewebe gleichzeitig zu analysieren und ein krankheits- oder tumorspezifisches Gen- und Expressionsprofil zu erstellen. Dabei wird die Beteiligung dieser Gene an zentralen tumorrelevanten Prozessen wie Zellproliferation, Apoptose oder Migration getestet, was zu einem besseren Verständnis ihres Zusammenhangs mit Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms führt.

## Proteinmuster-Analyse (Proteomics)



**Proteinsignaturen in Zellen oder Körperflüssigkeiten („Proteomics“ = Charakterisierung & Quantifizierung von Proteinen oder -systemen)**

Daraus ergeben sich Ansatzpunkte für neue Therapien, für neue Krebsmedikamente, die ganz gezielt molekulare Veränderungen von Tumorzellen attackieren (Target-Therapien).

Allerdings, unzählige Studien haben bisher zahlreiche, vielversprechende molekulare Marker hervorgebracht. „Darunter

ist keiner,“ so Dr. Walter, „der therapeutisch auch nur zu einem Tag längerem Leben führt.“ D.h. keiner dieser Marker konnte sich bisher in der klinischen Routine Durchsetzen. Dr. Walter: „VEGF ist Big Business“.

Die Blockierung von Signalwegen scheint eine Therapieoption zu sein. Es folgten Erläuterungen zu EGF, Her-1, Her-2/neu, VEGF, PDGF

Es folgten Informationen zum Antisense-Wirkstoff AP 12009, ein Protein, welches 4 Schlüsselprozesse des Krebsgeschehens steuert. TGF-beta 2 umhüllt die entartete Zelle, um sie vor

Angriffen des Immunsystems zu schützen und steuert maßgeblich Angiogenese, Migration und Proliferation der Tumorzelle; ausserdem ist TGF-beta 2 für die Aggressivität und Metastasierung verantwortlich. Durch AP 12009 verliert der Tumor seine Lebensgrundlage. Es gibt erste Studien zur Dosisfindung, also Studien erst ganz am Anfang mit ungewissem Fortgang.

Erläutert wurde das antiinflammatorische Targeting (Inflammation = Chronische Entzündung = hohes Tumorrisiko)

## Neue Tu-/Prostata-/PCa-assoziierter Marker

⇒ >100 Genkandidaten für das PCa postuliert (<30 unabhängig validiert)

Marker (Syn)	Locus	Funktion & Expressionsniveau	Gewebe-/Tu-Spezifität	PCa-Akt
<b>Allgemeine TM</b>				
hTERT	5p15.33	Katalytische Telomerase-Untereinheit	Tu-spez.	↑
Survivin	17q25	Bedeutender Apoptose-Inhibitor	Tu-spez.	↑
P27 <sup>IP1</sup>		Negativer Zellzyklusregulator (CKI)	universelle Expression	↓
<b>PCa-Marker</b>				
PSA (hK3)	19q13	Serinprotease	Prostata-spez.	↑
hK2 (hLK2)	19q13	Mitglied der Kalikrein-Genfamilie	Prostata-spez.	↑
PSMA (FOLH1)	11p11.2	Glutamat-Carboxypeptidase I	Prostata-spez.	↑
PSCA	8q24.2	Homolog zu Hämatopoese-Proteinen	Prostata-spez.	↑
DD3 <sup>PM</sup> (uPM3)	9q21-22	Riboregulator (nichtkodierende mRNA)	Prostata-gewebe	↑
Trp-p8	2q37	potentieller Kalzium-Kanal	Prostata-spez.	↑
D-PCA-2	15q15.1	Unbekannte Funktion	Prostata-spez.	↑
D-GPCR	11p15	G-Protein gekoppelter Rezeptor	Prostata & PCa	↑
D-TMFP	2q37	Putatives Transmembranprotein	Prostata & PCa	↑
EZH2	7q35	Transkriptioneller Repressor	Prostata-spez.	↑
Prostein	1q32-42	5S3 AS Homologie zu AIM	uniforme Prostata-Expr.	↑
AlbZIP	1q21.3	androgeninduzierter TF	Prostata-spez.	↑
HNPISA	245-A5, Membran-verankert, aa		Prostata-spez.	↑
AMACR	5p13	α-Methylacyl-CoA Racemase	Prostata-spez.	↑
PTEN	10q23	TSG (Phosphatase)	Expression in Prostata	↓
NKX3.1	8p21	Homeobox-Gen für Duktbildung	Expression in Prostata	↓

Tab.: ausgewählte PCa-assozierte Transkriptmarker

### Detektierbare Alterationen:

Keimbahn-Veränderungen (z.B. HPC-1/RNASEL)

somatische Genalterationen (Mutationen, LOH, Amplifikationen, MSI)

epigenetische Veränderungen (Hyper-/Hypomethylierungen) z.B. GSTP1-Promotor

RNA-Expressionsänderung

Protein-Expressionsänderung

**Meine Anmerkung:** Der Einsatz monoklonaler Antikörper sowie von „Signalhemmer“ scheint mir noch nicht genug untersucht, m.E. sind die mir bekannten Studienergebnisse eher enttäuschend. Bis zu therapeutisch verwertbaren Markern wir wohl weiterhin auf den PSA-Wert als den wichtigsten Marker der Tumornachsorge und beim hormonrefraktärem Prostatakrziom therapeutisch auf Docetaxel, Glivec, Actos, Orlistat Sorafenib (Nexavar) und Satraplatin unsere Hoffnungen setzen müssen.

### Das DKFZ in Heidelberg zum gleichen Thema:

Noch ist es gar nicht so einfach, winzige Bruchstücke von Erbinformation zielgerichtet, sicher

und dauerhaft in die Zellen hineinzubekommen, in denen sie wirken sollen. Als "Genfähren" oder "Gentaxis" dienen in den meisten laufenden Untersuchungen Viren, die so verändert wurden, dass sie für den Organismus harmlos sein sollen. Sie sorgen dafür, dass die eingeschleuste Erbsubstanz mit einer berechenbaren Wahrscheinlichkeit in der Zielzelle verbleibt und bei deren Teilung nicht verloren geht. Das letztere ist wichtig, um bei den sich schnell teilenden Krebszellen überhaupt einen länger anhaltenden Effekt zu erzielen, diskutiert wird aber immer wieder, ob die Viren wirklich harmlos sind. Im Vergleich zum viralen Gen-Transfer sicherer, aber noch nicht so ausgereift ist die Einschleusung der therapeutischen Erbsubstanz in einer Verpackung aus künstlichen Fettkügelchen ("Liposomen"). In einer dritte Alternative versuchen Wissenschaftler auch, die gewünschten Gene direkt ins Ziel zu bringen, zum Beispiel durch die Kopplung an winzige Goldpartikel, mit denen Zielzellen dann "beschossen" werden.  
WDF

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von Dr. Walter enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

## Strahlentherapie

Prof. Sedlmayer, Salzburg

- die beste Lösung derzeit ist IGMRT

- wenn sich der PSA-Wert nach einer Bestrahlung im Zeitraum unter 12 Monaten erhöht, deutet das auf Metastasen hin.

kein weiterer Mitschrieb von mir jedoch:

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von Prof. Sedlmayer enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

## Seeds

PD Dr. Block, München-Vaterstetten

Das Nachfolgende ist mir vom Vortrag und aus meinen wenigen Aufzeichnungen noch erinnerlich.

Dr. Block: „Auf Dauer ist eine hohe Qualität bei Langzeitergebnisse nur dann zu erreichen, wenn sich der Operateur eng an Qualitätskriterien hält. Dazu muß er neben einer konsequenten Qualitätskontrolle verschiedene Behandlungsstandards wie strukturelle und apparativ-technische Voraussetzungen, Indikationsstellung, Qualifikation, Therapiedurchführung, Qualitätssicherungsmaßnahmen, Postimplantations-Dosimetrie, Strahlenschutzmaßnahmen und Nachuntersuchungen zuverlässig beachten. Dieses definierte Qualitätsmanagement ist bei uns in Vaterstetten die Grundlage einer jeden permanenten Seedimplantation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.“

sonst kein Mitschrieb von mir, aber Infos zu den aus meiner Patientensicht wirklich hohen Qualitätsvorstellungen befinden sich im Internet

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von PD Dr. Bock enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

# Alternative Therapien

Herr HJ. Fiebrandt, Berlin

Vorgestellt wurden die weitgehend persönlichen Erfahrungen und Ansichten, wie mit ernährungsphysiologischen Maßnahmen der Krankheitsverlauf beeinflusst werden kann.

- 60% muß ich für meine Gesundheit selbst tun, 40% leistet der Arzt.
- Behauptet unter Bezug auf das Nordkarelienprojekt der WHO: Ernährungsumstellung ist eine vollwertige Therapie.

**Aus dem Internet:** Kohlenhydratarme Ernährung kann den Tumor aushungern, zumindest läßt sich das im Tierversuch feststellen. Mäuse mit einer kohlenhydratarmen Ernährung zeigten ein signifikant längeres Überleben und ein verlangsamtes Tumorstadium im Vergleich zu den Vergleichsgruppen. Fazit: "Die Mäuse mit einer westlichen Diät hatten am Ende die größten Tumoren und die kürzeste Überlebenszeit", berichtete der Studienleiter. Die genauen Wirkmechanismen müssten jedoch noch genauer untersucht werden. Geplant ist eine erste klinische Studie, um zu klären, ob die Effekte auch in menschlichen Organismus zum Tragen kommen.

**Meine Anmerkung:** Maus müsste man sein oder Finne in Nordkarelien.(WDF)

- Unterscheidet zwischen Krebsverursachern und Krebsauslösern.
- Behauptet: Die Milch macht's - stimmt nicht. Milch (Kuhmilch) ist kein klassisches Lebensmittel. Prof. Miller, Berlin, habe auf der Basis einer Studie erklärt, Milch schade Männern mit Prostatakrebs, weil Milch enthalte einen Wachstumsfaktor.

**Meine Meinung:** Zugegeben, Milch von Turbokühen scheint nicht mehr die gesunde Milch früherer Jahre zu sein. Dennoch braucht m.E. niemand mit Prostatakrebs auf seine Milch im Tee oder Kaffee zu verzichten. Experten meinen dazu: es gibt zwar Studien die belegen, dass Milch Krebs auslösen könnte, beispielsweise bei Prostatakrebs. Doch es gibt im Gegenzug auch Studien, die genau das widerlegt haben, selbst bei Prostatakrebs.

**Dazu die Meinung der DGE:** Manche Autoren lehnen Milch als Lebensmittel für ältere Kinder und Erwachsene ab. Einzelne Argumente sind, dass Erwachsene Milch nicht verdauen können und ihr Genuss zu Unverträglichkeiten führt, dass es keinen Zusammenhang zwischen Milchverzehr und Osteoporoserisiko gibt oder dass Milchverzehr die Entstehung von Nierensteinen oder die "Verkalkung" der Gefäße fördert.

Milcheiweiß zählt auch beim Erwachsenen zu den Eiweißen mit der höchsten Verdaulichkeit. Weltweit besitzen etwa 90 Prozent der Menschen eine verringerte Laktaseaktivität und können den Milchzucker nicht oder nur unvollständig verwerten, vor allem in Afrika und Asien wird Milch traditionell nicht als Lebensmittel genutzt und die Enzymaktivität ist deshalb allgemein unzureichend ausgeprägt. Anders in Europa. In Deutschland sind lediglich 15 Prozent und in Schweden nur 3 Prozent laktoseintolerant.

Laktoseintolerante Menschen müssen auf Milch, -produkte und Käse verzichten.

Die Kalziumresorption aus Milch liegt zwischen 25 bis 40 Prozent beim Erwachsenen und bei 75 Prozent beim Säugling. Einflussfaktoren sind unter anderem der Vitamin D-Status und die Kalziumversorgung. Kalziummangel ist nur einer von mehreren Faktoren bei der Entstehung von Osteoporose. Genetische Einflüsse spielen eine Rolle, auch die geringere Lebenserwartung, die stärkere körperliche Aktivität sowie die häufigere und längere Sonnenlichteinwirkung in vielen Teilen Afrikas und Asiens können entscheidende Gründe für das seltenere Auftreten von

Osteoporose in diesen Ländern sein. Jürgen Schrezenmeir, Direktor des Instituts für Physiologie und Biochemie der Bundesanstalt für Milchforschung (BAfM) in Kiel, wehrt sich, fremde Lebens- und Ernährungsgewohnheiten direkt mit den hiesigen zu vergleichen. »Vielfach handelt es sich um Länder mit geringerem sozio-ökonomischen Status«, sagt Schrezenmeir. »Dort werden die Menschen nicht so alt, sind weniger motorisiert und bewegen sich daher mehr, außerdem haben sie durch mehr Sonneneinstrahlung eine höhere körpereigene Vitamin-D-Synthese.« Milch und Milchprodukte sind gute Quellen für viele Nährstoffe, allen voran Kalzium und Vitamin B2. Sie können ohne Bedenken gegessen werden. Vorsicht ist geboten bei bestimmten Erkrankungen wie Laktoseintoleranz oder Milchallergie. M.E. sind sie fast militant, die Milchgegner, die der Kuhmilch die Schuld an allerlei Krankheiten geben: Ein erhöhter Milchkonsum fördere Krebs und erhöhe das Risiko für Arteriosklerose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes. Die harten wissenschaftlichen Fakten zeigen: Das Risiko für Dickdarmkrebs, haben einige Studien ergeben, würde durch Milch eher gesenkt, während bei Prostata- und Eierstockkrebs die Gefahr eher steige. Nochmals Jürgen Schrezenmeir: »Bislang gibt es Hinweise, aber keine ausreichenden Beweise dafür, dass Milchverzehr die Entstehung dieser Krebsarten begünstigt«. Die Ursache könne vor allem der Kaloriengehalt der Milch sein. Bei anderen Krankheiten dagegen sei die Bilanz positiv: »Verschiedene Studien bestätigen die schützende Wirkung der Milch sowohl gegenüber dem Diabetes als auch gegenüber der koronaren Herzerkrankung«, sagt der Milchexperte. Die genauen Wirkmechanismen sind aber längst noch nicht erforscht.

DGE 10/2004 bzw. 4/2006)

und ein **Fazit von schweizer Wissenschaftlern**: : Die derzeitige Datenlage der epidemiologischen Studien ist weitgehend einheitlich und lässt einen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von Milch und Milchprodukten bzw. Kalzium und der Entwicklung des Prostata-Karzinoms als möglich erscheinen, wobei der Effekt als äusserst gering eingeschätzt werden kann. Die einzige bislang durchgeführte Studie dieser Art, die wissenschaftlichen Überprüfungen standhält, findet für eine erhöhte Kalziumzufuhr aber einen Schutzeffekt! Vor diesen Hintergründen erscheint es angebracht, keine spezifischen oder konkreten Empfehlungen hinsichtlich Milch und Milchprodukten und Prostata-Karzinom abzugeben, vor allem angesichts der zahlreichen, vielschichtigen, positiven, gesundheitlich relevanten Effekte einer ausgewogenen Zufuhr von Milch und Milchprodukten.

1. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer* 2004;48:22-7

2. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and Kalzium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1768-77

- Ist der Meinung: Knoblauchpillen sind wirkungslos.

**Meine Anmerkung:** Das war mir etwas zu pauschal. Die Uni Hohenheim publiziert Informationen, dass an der Tumorentstehung die Ernährung allenfalls mit 40 bis 60% beteiligt sei. D.h. Krebs ist nicht allein ernährungsabhängig. Krebswachstum ist ein sehr komplizierter und komplexer von vielen Faktoren abhängiger Vorgang.

Zudem unterscheiden sich die beispielhaft genannten asiatische Gesellschaften, in denen wenig Fett gegessen wird (z.B. traditionell lebende Japaner, sojaessende chinesische Frauen oder bestimmte ländliche Regionen in Afrika) so sehr von unserem mitteleuropäischen Wohlstands-Dasein, dass es unmöglich ist, die Unterschiede bei Krankheiten wie dem zitierten Brustkrebs nur auf das Essen oder gar auf einen einzelnen Stoff wie das Fett zurückzuführen. Es gibt nach wie vor keinen Beleg dafür, dass eine angepasste Ernährung einen vorhandenen Tumor beseitigt, quasi als Ersatz für eine medizinische Behandlung. Derartigen Erfolgsmeldungen mangelt es an Nachweisen, ob nicht doch eine Spontanremission aus anderen Gründen



stattfind.

Prof. Klippel: „35 Prozent aller Krebserkrankungen werden nach Angaben des National Cancer Institut USA durch die Ernährung beeinflusst.

Obwohl es kein Ernährungsschema gibt, mit dem Krebs mit Sicherheit verhindert werden kann und trotz lückenhafter epidemiologischer Beweislage, können doch Ernährungsempfehlungen gegeben werden, die möglicherweise das Risiko für eine Krebserkrankung senken. Vermutlich risikosenkend seien:

Tomaten und Tomatenprodukte (Lycopin)

Soja und Leinsamen (Phytoöstrogene)

Vitamin E

Selen

Ggf. Vitamin D 3

Zu warnen ist vor wirksamkeitsungeprüften therapeutischen und diagnostischen Verfahren, die nicht mit wissenschaftlich begründeten Komplementärtherapien in Zusammenhang gebracht werden dürfen. Auch sog. alternative, "sanfte" onkologische Therapien müssen durch randomisierte, prospektive, placebokontrollierte klinische Studien ihre Wirksamkeit beweisen, bevor sie ungeprüft am Patienten angewandt werden oder propagiert werden.“

Eine angepasste Ernährung ist m.E. deshalb keine Waffe gegen den Krebs anstelle einer Therapie. Ist nämlich die Tumorerkrankung manifest, so gilt, dass keine Diät irgendeinen Tumor heilen oder sein Wachstum hemmen kann. Ich bin sogar der Meinung, dass bei einer weit vorangeschrittenen Krebserkrankung die Ernährung sich ganz individuell nach der Therapie des einzelnen Patienten auszurichten hat. Wäre es anders, würden bei der Nahrungszufuhr sowohl Wirt (Patient) wie auch Tumor „gefüttert“, Ich verkenne nicht, dass es Untersuchungen gibt, die bestätigen, dass die Ernährung mit zu den Faktoren gehört, die hinsichtlich der Entstehung von Krebs als förderlich anzusehen sind., wenngleich die bei vielen Tumorpatienten zu beobachtende und auch hier wieder beschworene Mangelernährung eher zur Verschlechterung des Immunstatus und zu mangelhafter Toleranz gegenüber therapeutischen Maßnahmen führt. Allerdings schließe ich nicht aus, dass eine vitamin- und ballaststoffreiche sowie ausgewogene Ernährung eine insgesamt gesündere Lebensweise ermöglicht und letztlich dadurch günstige Effekte auf die Krebserkrankung zeitigt.

Beim Letzteren beziehe ich mich auf Prof. Beuth, Köln. Nach Beuth sollten Ärzte diesen verständlichen Patientenwünschen mit kritischer, aber wohlwollender Offenheit begegnen und sich bewußt sein, daß aktive Patienten von der Aktivierung ihres psycho-neuro-immunologischen Systems profitieren.

WDF

Bei diesem Vortrag kein weiterer Mitschrieb von mir.

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von Herrn Fiebrandt enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

## **Bisphosphonate - Indikationen & Nebenwirkungen**

Dr. Meyer, Novartis Nürnberg

**Anmerkung vorweg:** Per Email hatte ich am Tag nach dem Bad Reichenhaller Prostatakrebs-Seminar Dr. Meyer um einige ergänzende Informationen gebeten. Ich habe weder Infos noch eine Antwort auf meine Mail erhalten. WDF

Bisphosphonate werden eingesetzt zur Therapie der Osteoporose, bei osteolytischen Knochenmetastasen von soliden Tumoren bzw. Osteolysen bei multiplen Myelomen oder bei Hyperkalzämie im Rahmen maligner Erkrankungen. Durch die kontinuierliche (andauernde) Gabe von Bisphosphonaten sei eine Verminderung der Krankheitskomplikationen und in einigen Fällen eine Rückbildung der Metastasen für ein paar Jahre erreicht worden. Zometa habe eine Zulassung bei allen Tumorentitäten, was für Aredia, Bondronat und Bonefos nicht der Fall sei..

**Anmerkung/Ergänzung:** Das kam nicht im Vortrag vor: In Einzelfällen klagten Patienten (und in meiner SHG mehrere Männer) über Augenbeschwerden und Sehstörungen nach Zometainfusionen. Ursache können entzündliche Reaktionen sein: Konjunktivitis, Skleritis, Episkleritis, Uveitis bis zu einer ausgedehnten Retinitis. Daher sollte jedes „rote Auge“, jeder Augenschmerz und jede Sehstörung nach einer Zometainfusion sofort augenärztlich abgeklärt werden. Diese Entzündungen sind in der Regel nach Absetzen des Bisphosphonats verschwunden, können aber bei erneuter Infusion wieder auftreten. WDF

Folgende unerwünschten Ereignisse (Nebenwirkungen) seien zu beobachten:

- grippeähnliches Syndrom, insbesondere bei den ersten Infusionen (ca. 10-20%)
- gastrointestinale Nebenwirkung, Übelkeit (6%), Erbrechen (3%) Appetitlosigkeit (1,5%)
- renale Nebenwirkungen (Niere), Anstieg der Kreatinin-Clearance (bis 10%)  
Empfehlungen: Kreatinin-Clearance vor jeder Infusion kontrollieren  
Beim Anstieg der K-CI. ist Dosisanpassung notwendig  
Infusionsdauer und - Menge (Flüssigkeit) ggf. erhöhen  
Am Infusionstag 1-2 Ltr. Wasser trinken.

**Ergänzung/Erläuterung:** Rasche Infusionen oder Injektionen großer Mengen von Etidronat oder Clodronat haben in der Vergangenheit zum akuten Nierenversagen geführt. Aus diesen Erfahrungen kommt die Empfehlung, dass die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten langsam und in starker Verdünnung erfolgen soll. D.h. die Infusion muss langsam mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 250–500 ml physiol. Kochsalzlösung) erfolgen, um lokale Reaktionen, Nierenschäden und symptomatische Hypokalzämien zu vermeiden. Eine vorbestehende Niereninsuffizienz ist grundsätzlich keine Kontraindikation für Bisphosphonate. Zometa soll aus Sicherheitsgründen nur bis zu einem Serumkreatinin von 5 mg/dl gegeben werden. Bei Niereninsuffizienz empfiehlt es sich, die Dosis zu reduzieren (2mg) und eine längere Infusionsdauer zu wählen. WDF

- Kiefernekrose, das sei ein multifaktorielles Geschehen,  
Empfehlungen: Patienten über mögliche Nebenwirkungen aufklären  
Geplante Eingriffe im Kieferbereich sollten möglichst vor Beginn der Zometetherapie erfolgen  
Patienten sollten auf eine gute Zahnhygiene achten  
Auf Symptome wie Schmerzen und Schweregefühl im Kiefer achten.

Lt. Dr. Meyer spräche man von einer Kiefernekrose, wenn  
innerhalb von 12 Wochen keine Heilung  
keine Kiefer-Metastase  
keine Bestrahlung am Kiefer

Untersuchungen in USA: Bei 4000 Kiebspatienten (davon einer mit Pca) hatten 33 eine Kiefernekrose

Untersuchungen in Deutschland: 40 Fälle mit Kiefernekrosen von Männern mit Pca wurden dem Zentralregister in Berlin gemeldet. Insgesamt erhalten in Deutschland pro Jahr ca. 10.000 Patienten Zometa.

In verschiedenen Studien würde die antitumoröse Wirkung (Hemmung der Metastasierung, Unterdrückung der Tumor-Angiogenese, Hemmung von Freisetzung von Wachstumshormonen aus der Knochenmatrix usw.) erforscht.

Nur Teilmitschrieb von mir.

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von Herrn Dr. Meyer enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

# Therapie des androgen-unabhängigen Prostatakarzinoms

Dr. Eichhorn, Bad Reichenhall

Dr. E betonte einleitend, In Deutschland wird die einfache Hormontherapie als Kassenleistung gemacht. Die Dreifache Hormontherapie ist keine Kassenleistung weil zwei Medikamente out of label sind

**Meine Anmerkung** ist ein Extrakt aus der Ärztezeitung von Mitte Oktober 2007:  
**Prostatakarzinom Androgendeprivation erhöht kardiovaskuläres Sterberisiko**  
Die Hormonblockade könnte das Sterberisiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen. Das ist das Ergebnis einer retrospektiven Analyse eines Patientenregisters im Journal of the National Cancer Institute (JNCI 2007; doi:10.1093/jnci/djm213).  
Dass die adjuvante ADT die Prognose der Patienten verbessert, ist nach Auskunft von Jerome Seidenfeld von der Blue Cross and Blue Shield Association in Chicago nicht bewiesen. Aus früheren Studien war bekannt, dass die ADT ein metabolisches Syndrom induzieren kann, das die Entwicklung von Typ-II-Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen begünstigt. Die Folge könnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Sterberisiko sein. Genau hierfür fand Henry Tsai von der Harvard Universität entsprechende Hinweise im CaPSURE-Register. Unter den Patienten, die im Alter von 65 Jahren oder älter prostatektomiert worden waren, betrug die kumulative 5-Jahres-Inzidenz eines kardiovaskulären Todes 5,5 Prozent, wenn sie eine ADT erhalten hatten, aber nur 2,0 Prozent, wenn sie keine ADT erhalten hatten.  
Tsai rät deshalb allen Patienten, sich vor der ADT kardiologisch untersuchen zu lassen.

Auf die Frage: Was kann man tun, wenn die HT nicht mehr greift? verweist Dr. Eichhorn auf seine Erfolge bei Patienten, die auch nach 2 oder 3 oder 5 und in einigen Fällen nach 9 Jahren HT „immer noch mit dem Fahrrad in die Praxis kommen“.  
Die HT sei ein spannendes Thema und sei Schwerpunkt seiner Kooperation mit

Stephen Strum, von welchem er in den letzten Jahren viel gelernt habe, z.B. das Thema Taxotere. Er habe in seiner Praxis schon vor sieben Jahren mit der Taxotherapie begonnen, da war Taxotere in Deutschland noch gar nicht zugelassen und Strum habe noch weitere 5 oder 6 Jahre früher mit Taxotere begonnen aus den Erkenntnissen der

Erfolge beim Mammakarzinom und seiner nunmehr 40jährigen Erfahrungen bei der Prostata-Karzinombehandlung.

Bei Patienten mit einem AUPCa sei die Therapie bei einem PSA von 50 oder 150 wesentlich schwieriger, als wenn er von 0,5 auf 1 oder auf 2 ansteigen würde.

Ein kritischer Punkt sei auch die Testosteronbestimmung, die nur wenige Urologen veranlassen würden. „Man kann keine Androgenentzugstherapie machen, ohne Testosteron zu bestimmen. Das wäre so, als wenn man eine Hochdrucktherapie durchführen würde ohne den Blutdruck zu kontrollieren.“ Testosteron beeinflusst die Sekretion der Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon),

- Wenn nämlich Testosteron im Kastrationsbereich wieder ansteige, ebenso PSA ansteige, dann habe sich entweder eine Androgenrezeptormutation entwickelt oder man habe es mit einem AUPCa zu tun.
- Wenn Testosteron im Kastrationsbereich und die Werte der Hormone der Nebennierenrinde sind normal, „dann haben Sie ein AUPCa.“
- Wenn Testosteron optimal unterdrückt sei und die Nebennierenwerte erniedrigt, „dann haben Sie mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Androgenrezeptormutation.“
- Wenn Testosteron sich nicht im Kastrationsbereich befände und die Nebennierenwerte seien normal oder erhöht, „dann haben Sie ??? ???hormone wie ??? ???“

## Text unvollständig

Wenn unter der Androgenblockade das PSA ansteigt sollte man sofort das Testosteron kontrollieren. Wenn Testosteron über 20 und  $LH > 1$  wirkt die " Spritze" nicht. Also Wechsel von z.B. Enantone auf Zoladex oder andere.

Wenn  $LH < 1$  und die adrenalen Androgene sind hoch ( DHEA-S und Androstendion ) kann man diese mit ganz wenig Cortison - 1 mg Dexamethason eine Tablette abends - unterdrücken.

Wenn allerdings Testosteron  $< 20$  und die adrenalen Androgene im Normbereich sind liegt ein androgen-unabhängiges Prostatakarzinom vor und es sollte die Therapie sofort umgestellt werden ( siehe Schaubild ).

Wenn die adrenalen Androgene erniedrigt sind liegt wahrscheinlich eine Androgen Rezeptor Mutation vor. Dann könnte alleine durch Absetzen des Antiandrogens der PSA - Wert fallen. Dieses Phänomen ist zwar wissenschaftlich recht interessant - spielt in der Praxis aber keine entscheidende Rolle weil der Effekt nicht lange anhält ( vielleicht 3 Monate).

das Adre-

nocorticotrope Hormon (ACTH) der Hypophyse, was zu einer Unterdrückung der adrenalen Androgene wie DHEA und Androstendion führt.

(DHEA, DHEA-S und Androstendion), Nach Strum: die Nebennierenhormone bestimmen ( DHEA-S und Androstendion ).

Wenn im Normbereich: 1) V.a. androgenunabhängiges Prostatakarzinom

Wenn erniedrigt: 2) V.a. Rezeptormutation

Wenn 1) z.B. Ketokonazol und Delphicort

wenn 2 ) Absetzen des Antiandrogens ( z.B. Casodex )

Androstendion?? Nizoral blockiert die Produktion von im Hoden produzierten Testosteron und die Androgenvorläufer (DHEA, DHEA-S und Androstendion), die in der Prostatazelle zu T und DHT metabolisiert werden

Da kann man eingreifen z.B. mit Ketokonazol

Wenn Testo ????????????

Spätestens wenn man sieht der Testosteronwert ist ??nicht?? im Kastrationsbereich, sollte man LHa-Spiegel kontrollieren

Wenn LH über 1 ist, dann wäre die Möglichkeit gegeben, statt Enantone z.B. Zoladex auszuprobieren.

Das war ein kurzer Ausflug zur Hypophysen-Gonaden-Achse

## Text unvollständig

Es ist wichtig zu wissen, das die Hormone zu einem< kleinen aber wichtigen Przensatz in den Nebennieren ??produziert?? werden.

T und DHT sind die beiden Schlüsselandrogene, die zum Wachstum des PK führen. Die adrenalen Androgenvorläufer - DHEA (und sein Sulfat DHEA-S) und Androstendion (A) - werden in der Prostatazelle zu T und zu dem potenteren DHT (5 mal so wirksam wie T) umgewandelt.

## Text unvollständig

Wichtiger ???um den Faktor 5???stärker Einfluß hat,

Wenig wissen, dass auch cholesterin zu Testosteron verstoffwechselt werden kann ???Natürlich ist das nicht viel, (siehe dazu infos im Dr.E. Rundbrief)

???Wenn wir an die Informationen von Prof. Bonkhoff denken, dass viele Paqtienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose schon einen ???sensitiven ???Rezeptor haben oder diesen positiv ausbilden im Zuge der androgen entzugstherapie ausbilden könnte das könnte das schon richtig sein.

## Text unvollständig

Dr. E. „ich schließe mich der Meinung von Herrn Strum an der sagt, Patienten mit Pca sollten auf ihr Cholesterin achten und wenn Ch erhöht ist raten wir dazu Statinpräparate einzunehmen 10mg Sortis in Kombination mit Q 10 weil<viele Arbeiten belegen, dass unter einer ei8njährigen Statintherapie eine Herzschwäche auftreten kann aufgrund von Q10 Mangel. Deshalb geben wir immer 100mg Q10 zu sortis mit dazu.

**Meine Anmerkung** ist eine Meldung aus der Ärztezeitung vom 05. November 2007: **Statine haben keinen Einfluss auf den Hormonhaushalt eines Mannes. Daher schützen sie wahrscheinlich auch nicht vor Prostatakarzinomen, wie man noch vor kurzem hoffte.**

Wissenschaftler vom New England Research Institutes in Watertown, Massachusetts, USA analysierten die Daten aus der Boston Area Community Health (BACH) Survey, einer epidemiologischen Studie, die in den Jahren 2002 bis 2005 durchgeführt wurde. 1.812 Männer nahmen damals daran teil. 237 von ihnen nahmen Statine ein, die meisten davon Atorvastatin (73,4 Prozent) beziehungsweise Simvastatin (16,4 Prozent)

und Pravastatin (5,1 Prozent).

Es konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Einnahme von Wirkstoffen aus der Gruppe der Statine und den Serum-Testosteronspiegeln sowie dem freien Testosteron gefunden werden. Auch die Dehydroepiandrosteron-, luteinisierende Hormon (LH) Spiegel, und SHBG-Spiegel zeigten keinerlei Zusammenhang mit einer Statineinnahme. Es gab zwar einen knapp signifikanten Zusammenhang zwischen Statinen und den Testosteronspiegeln. Doch dieser sei wohl auf Variablen wie Alter, Body Mass Index und kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Nun sollen Langzeitstudien folgen.

Wir sollten wissen, was das aupca NICHT ist:

## Text unvollständig

Viele Patienten glauben, sie hätten.....

„Es ist unsinnig von AUPCA zu sprechen, ohne den Testospiegel zu bestimmen“  
????..wird fälschlicherweise immer wieder als unabhängig diagnostiziert obwohl androgenspiegel nicht oder nicht annähernd im Kastrationsbereich liegen????

# Therapie des androgen-unabhängigen Prostatakarzinoms - Falldiskussionen

Dr. Eichhorn, Bad Reichenhall

Risikofaktoren für das unabhängige Prostatakarzinom sind z.B. hoher Ausgangs PSA, z.B. schlechter Gleason (7,8,9,10) und einige immunhistochemische Parameter.

Dr. Eichhorn: „Wenn ein Patient mit ein oder zwei oder drei Medikamenten eine antiandrogene Therapie macht und PSA steigt, dann stimmt etwas nicht.“ Viele Patienten „tauchen ab“, so Dr. Eichhorn, bei dem Wort Chemotherapie. In einem niedrigen PSA-Bereich und einer gerade erst beginnenden Hormonrefraktärität könne man versuchen, ihn mit alternativen Mitteln zu behandeln.

Eine zweite Gruppe von Medikamente sei die mit Nebenwirkungen. Es würden immer wieder „neue“ Medikamente gefunden, die über den Einfluß auf den Stoffwechsel auch Einfluß auf das Prostatakarzinom haben. Das seien Medikamente wie z.B. Actos (Medikament für Zuckerpatienten), die schon Jahre auf dem Markt seien, aber nicht gegen Prostatakrebs. Es sei belegt, dass dieses Medikament auch gegen

Prostatakarzinom wirkt. Auch die FAS-Hemmer würden zu dieser Medikamentengruppe gehören, ebenso Somatoline.

Dr. Eichhorn meint, es gebe immer mal wieder Situationen, in denen man mit Medikamenten experimentieren, z.B. in der Therapiepause bei der iADT. „Da kann man mal was Neues ausprobieren.“ z.B. ein Naturheilmittel oder eine alternative Therapie, die den möglicherweise zu erwartenden PSA Anstieg hemmt.

**Meine Anmerkung:** Hier beschleichen mich immer Bauchschmerzen, kann doch keiner definitiv sagen, ob es sich dabei lediglich um eine Maskierung des PSA-Wertes handelt ohne Wirkung auf das tumoröse Wachstumsgeschehen oder um eine tatsächliche Verringerung der Tumorpheriferation. WDF

Ganz interessant sei auch das Blutdruckmedikament Atacand, ein AT2 Hemmer. In einer Beobachtungsstudie hätten 23% der Patienten einen PSA Abfall um 50%. Wer also sowieso Bluthochdruck hat, der könne mit seinem Internisten mal reden, die Blutdrucktherapie umzustellen.

**Meine Anmerkung:** Das wiederum empfinde ich als einen besonders eleganten und intelligenten Ansatz: Der patient profitiert mit einem Medikament an zwei Stellen gleichzeitig. WDF

Wenn PSA weiter steigt beim AUPCa

Dr. Eichhorn rät zu einem Medikamentenwechsel, z.B. statt Casodex nunmehr Fugereel oder die Medikamentendosis erhöhen. Allerdings seien Manipulationen mit Antiandrogenen in aller Regel nicht und wenn überhaupt dann nicht lange erfolgreich. In dieser (zweiten) Therapiestufe verordnet Dr. Eichhorn Bisphosphonate, Calciumcitrat, Rocaltrol, Vitamin D3. Es würde nicht gewartet bis Knochenmetastasen entstehen. Dr. Eichhorn: „Wir geben diese Medikamente bei jedem Knochenabbau. Wir messen den Knochenabbau, über den QCT (Knochendichte) und über die Pyridinoline im Urin.“

Wenn eine Östrogentherapie versagt, dann steigt IGF an. IGF, das sind Wachstumsfaktoren, die man mit Somatuline hemmen kann. Somatuline sei ein Antiwachstumsmittel bei einer „merkwürdigen“ Krankheit, die „Acromegalie“ Das sind Menschen, bei denen die Acren stark ausgebildet sind, das sind Stirn, die Ellenbogen, die Knie. Verursacher sei eine Überproduktion von IGF und das würde mit Somatuline behandelt, eben einem Antiwachstumshormon, das auch bei Prostatakrebs wirke.

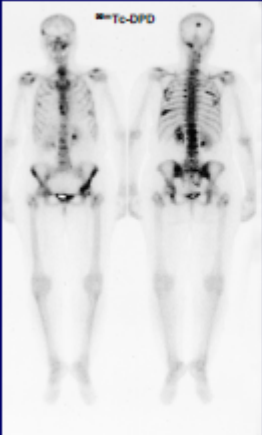
Bei Ketokonazol sei es wichtig frühzeitig zu therapieren. Strum und Scholz hätten umfangreiche Erfahrungen und seien der Ansicht, Ketokonazol wirke nur, wenn PSA noch unter so ca. 5 ng/ml liegt. Mit PSA 150 oder gar 200 ginge das nicht. Dr. Eichhorn: „Wenn Sie ein, zwei oder drei Jahre auf Ketokonazol ansprechen, dann ist das so etwas wie ein Lottogewinn.“

Leukine: ...zur Therapie von Nebenwirkungen von Chemotherapie. Leukine seien knochemarksuppressiv. Leukine sei „ein gutes Medikament“, es würde gut vertragen und mache nur gelegentlich allergische Reaktionen auf der Haut. Es sei in den USA ein Ersatz für die dort immer noch nicht zugelassene Therapie mit dendritischen Zellen.

Dr. Eichhorn: „Ich glaube nicht, dass es Sinn macht, Knochenmetastasen zu bestrahlen.“

Für Patienten, die die Prostata noch haben, könnte eine HIFU Behandlung Sinn machen, im Sinn einer Salvagetherapie.

**Ein typischer Patient zur palliativen Radionuklidtherapie**



Männlich,  
Prostata-Ca seit 6 Jahren,  
Z.n. Prostaektomie  
Knochenmetastasen seit 1 Jahr bekannt  
Zunahme der Knochenschmerzen trotz  
Analgetikatherapie, Geringer PSA-Anstieg

Vormedikation: Opiate, NSAR-Analgetika  
NW: Schlafstörungen, Obstipation,  
verminderte Vigilanz

**Radionuklidtherapie**  
n. 3 Tagen kurzfristige Zunahme der Schmerzen  
(Flair-Phänomen)  
n. 8 Tagen deutliche Schmerzreduktion,  
n. 2 Wo. Absetzen der Opiate, Beibehaltung der  
NSAR  
n. 5 Mon. erneute Schmerzzunahme und Wdh. der  
Therapie, unter der Behandlung kein weiterer  
PSA-Anstieg

Nach Meinung von Dr. Eichhorn würde Samarium zuwenig eingesetzt bei Patienten mit Knochenmetastasen und Schmerzen. Unter Samarium könne es sein, dass die Patienten lange Zeit schmerzfrei seien. Es gäbe Studien, die belegen, dass die Kombination von Samarium und Chemotherapie mit beeindruckenden Responseraten besser sei als Taxotere allein. Allerdings steige die Toxizität.

Wenn Patienten mit fortgeschrittenem Pca zu ihm kämen, „so mit PSA 150 und Knochenmetastasen“, dann mache es überhaupt keinen Sinn, mit Vitaminen oder Lycopinen zu probieren. Da seien Taxotere, Rocaltrol und Carboplatin sinnvoll. Und wenn Patienten nach Taxotere progredient sind, dann sollte man keinesfalls aufhören. „Da fällt Dr. Strum immer noch was ein.“

Dr. Eichhorn berichtet, er würde von Patienten immer mal wieder mit der Frage konfrontiert: Warum eine Chemotherapie machen, wenn der Zeitgewinn doch nur drei Monate betrage?

Seiner Meinung nach würde da eine Studie mit Mitoxantron falsch verstanden oder falsch interpretiert. Es sei ganz wichtig, nach einer Chemotherapie nicht aufzuhören zu therapieren, denn es sei ganz natürlich, dass dann der PSA wieder ansteige. „Halten Sie Ihren PSA klein!“ Allerdings, man könne nicht endlos die Chemotherapie weiterführen. Möglich sei nach der Chemo z.B. eine Ketokonazol Erhaltungstherapie. Dr. Eichhorn: „Ich gebe zu, das klappt nicht immer.“ Das PCa verhalte sich anders als ein Hodenkarzinom. Da sei eine Voll-Remission dauerhaft, nicht jedoch beim PCa. „Wenn Sie aufhören zu therapieren, geht PSA hoch. Und je höher das PSA um so schwieriger wird es mit einer neuen Therapie.“

**Frage aus dem Publikum:** Wie notwendig ist eine Chemosensitivitätstestung?

Dr. Eichhorn meint, die sei nicht erforderlich. Die Ansprechraten bei einer Taxotere Monotherapie lägen so ca. bei 40%. Wenn der Arzt dem Patienten am Tag vor der Chemotherapie hochdosiertes Rocaltrol gibt, verdoppele sich die Ansprechrate. Das hieße, 80% der Patienten sprechen auf die Chemo an. „Was soll dann eine Chemosensitivitätstestung, in der drin steht, die Chemo solle mit Taxotere gemacht werden?“

**Dr. Eichhorn zu molekularen Targets**

„Stoffwechselwege sind hochkomplex, hochkompliziert“ Der genetische Code sei geknackt, die Zukunft gehöre den Molekularmedizinern. Das Spannende sei die Frage: Was machen die Gene?



# Abiraterone

Dr. Eichhorn, Bad Reichenhall

Abiraterone ist eine oral bioverfügbares, nicht-steroidales Medikament, welches die Androgensynthese in den Nebennieren und in den Hoden hemmt. In Los Angeles läuft eine offene pharmakokinetische Studie zur Bewertung der oralen Gabe von Abiraterone Acetat als Kapsel oder als Tablette für Patienten mit Prostatakrebs, die nicht mehr auf die primäre Hormontherapie ansprechen.

In der Studie erhofft man Informationen,

- wie das Medikament auf den Prostatakrebs wirkt
- wie schnell das Medikament in Form von Kapseln oder Tabletten aus dem Darm resorbiert wird
- wie hoch der Blutspiegel ist
- wie schnell das Medikament abgebaut wird
- wie lang seine Wirkung nach der Einnahme anhält (nach oder vor dem Essen)

In einer schon vorab gelaufenen Studie mit 30 Pca-Patienten mit Knochenmetastasen, die nicht mehr auf LHRH-A und auf Taxotere angesprochen haben, haben alle 30 Patienten das Medikament gut vertragen, 10 Patienten hatten einen PSA-Abfall größer 50% und 2 Patienten einen PSA-Abfall größer 90%. Einige Patienten konnten die Schmerzmitteldosis reduzieren

**Ergänzung:** Dr. Arie S. Beldegrun, MD, FACS, stellvertretender Vorsitzender des Board of Directors der Cougar Biotechnologie, sagte: „Wir freuen uns, daß Abiraterone nicht nur bei den Patienten wirkt, die es versäumt haben, Ketoconazol zu nehmen, sondern auch, dass die Sicherheit des Arzneimittels durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt wird.“ Alan H. Auerbach, Chief Executive Officer und Präsident von Cougar Biotechnologie, fügte hinzu: „Abiraterone ist ein second-line-Medikament sowohl für die Hormontherapie als auch die Chemotherapie.“

Nur Teilmitschrieb von mir.

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

## HIFU in Harlaching - Wo stehen wir heute?

Dr. Thürhoff und Prof. Dr. C. Chaussy, München-Harlaching

Bei Überlegungen, welche Therapie gewählt wird, fließen nicht nur biologische Parameter wie Tumorstadium etc. sondern auch das Alter des Patienten, seine Co-Morbidität (andere schwerwiegende Erkrankungen), seine persönliche Einstellung gegenüber verschiedenen Therapien und Nebenwirkungen, sein psychosoziales Umfeld und seine Familien- und Arbeitsplatzsituation in den Entscheidungsfindungsprozess mit einfließen müssen.

Bei der Therapie des Prostatakarzinomlokalrezidivs gibt es im Hinblick auf Effektivität und Wirkung noch keine optimalen Verfahren. Wir legen das Hauptaugenmerk auf die Behandlung von Lokalrezidiven mit fokussiertem Ultraschall (HIFU, high intensity focused ultrasound).

Eine HIFU-Therapie (Ablatherm<sup>®</sup>) wird in unserer Abteilung nur durchgeführt, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind: das Tumorrezidiv muss mit bildgebenden Verfahren (im Falle der HIFU ist das der transrektale Ultraschall) darstellbar sein, der Tumor muss mit dem Therapieschallkopf erreichbar sein (Eindringtiefe 25 mm) und schlussendlich muss die Diagnose Tumorezidiv durch Biopsie histologisch abgesichert werden. Ein unbestrittener Vorteil der HIFU ist die Option, bei Vorhandensein von Tumorresten oder einem Karzinomrezidiv ohne Probleme eine 2. HIFU-Behandlung durchführen zu können.

Die Salvage-HIFU erreicht in Abhängigkeit von der primär durchgeführten Karzinomtherapie in 60–74% der Patienten bioptisch nachweisbare Tumorfreiheit. Diese Ergebnisse liegen im Rahmen dessen, was mit anderen Salvagestrategien (RPE, Radiatio) zu erreichen ist, jedoch zeigt HIFU bei reduzierten Nebenwirkungen eine geringere postoperative Morbidität.

HIFU ist kein experimentelles Verfahren mehr. Seit 1996 erfolgen Prostatakrebsbehandlungen mit HIFU standardisiert. Es gibt ausreichende Daten, um die lokale Wirksamkeit und die geringe Nebenwirkungs- und Komplikationsrate darstellen zu können.

Die HIFU-Technologie wurde am Städtischen Klinikum München-Harlaching von Dr. Thürhoff und Professor Dr. med. Christian Chaussy bis heute in mehr als 1.500 Fällen angewandt. Heute arbeiten in Deutschland 28 Kliniken (Stand Juni 2006) mit diesem „Ultraschallskalpell“.

HIFU verspricht als nicht-invasives Verfahren eine präzise lokale Behandlung in einer Sitzung, die wenn nötig wiederholbar ist, mit kurzem Klinikaufenthalt und niedriger Komplikationsrate. Alle anderen Therapieoptionen bleiben weiterhin möglich.

HIFU kann unter folgenden Voraussetzungen die geeignete Therapie sein:

- Bei lokalem und lokal fortgeschrittenem Karzinom, wenn die radikale Operation aus medizinischen Gründen oder auf Wunsch des Patienten ausgeschlossen wurde.
- Wenn trotz Behandlung (Operation, Bestrahlung, Hormonbehandlung) wieder ein Tumor auftritt.
- Wenn sich während der Behandlung einer gutartigen Prostatavergrößerung durch Abhobeln herausstellt, dass zusätzlich eine Krebserkrankung vorliegt.
- Zum Erhalt der Potenz bei einem einseitigen, kleinen Tumor.
- Bei einer systemischen Erkrankung mit kleinen Tochtergeschwüren in Kombination mit der Hormonbehandlung.
- Zur lokalen Zerstörung von Krebszellen in der Prostata, die nicht mehr auf die Hormonbehandlung ansprechen und sich deshalb weiter verbreiten würden.
- Bei Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen der Hormonbehandlung.

HIFU, hochintensiver fokussierter Ultraschall, das heißt gebündelte Ultraschallwellen werden durch eine Art Hohlspiegel fokussiert. Die Wirkungsweise ähnelt der eines

Vergrößerungsglases, mit dem Sonnenstrahlen gebündelt werden, um ein Loch in ein Blatt Papier zu brennen. Am millimeterfeinen Brennpunkt, dem Tumor innerhalb der Prostata, entstehen Temperaturen von rund 90 Grad Celsius. Diese Temperatur reicht aus, um das Prostatagewebe mit dem Tumor punktgenau zu verbrennen. Mit einer Genauigkeit von weniger als einem Millimeter Abweichung werden Hunderte von Ultraschallauslösungen durchgeführt. Die Bewegungen der Sonde werden vom Computer aus, ähnlich der "Roboterchirurgie", gesteuert. Natürlich soll durch die Wärme der Darm nicht geschädigt werden. Um dies zu verhindern, wird die Sonde gekühlt

Die HIFU-Behandlung findet unter Teilnarkose statt und dauert zwischen einer und drei Stunden. Etwa fünf Stunden nach dem Eingriff kann der Patient schon laufen. Nach Hause kommen die Patienten nach drei bis fünf Tagen

**Meine Anmerkung kommt aus Berlin:**

Bei Prostatakrebs gibt es eine schonende und wirksame

Alternative zur Radikal-OP und Bestrahlung

Berlin, 20.03.2007. Nach 15-jähriger Forschungstätigkeit und über zehnjähriger

Anwendungspraxis ist die Ablatherm®-HIFU-Therapie, die Behandlung von Prostatakrebs mittels hochintensiven fokussierten Ultraschall, eine der Alternativen in der Bekämpfung des Prostatakrebses. Über 12.000 Patienten weltweit haben den Ärzten und Kliniken ihr Vertrauen geschenkt, die diese wirksame und schonende Methode in einer Vorreiterrolle eingesetzt haben.

Nun liegt die erste europäische Langzeitstudie vor. Dabei wurden mehr als 140 mit Ablatherm®-HIFU behandelte Patienten von den Standorten Regensburg, München und Lyon bei der Erhebung der 10-Jahresdaten berücksichtigt. Dr. med. Andreas Blana, Oberarzt der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St Josef stellte auf einer Pressekonferenz zum Start des 22. Annual EAU Congress der European Association of Urology in der Bundeshauptstadt Berlin die eindrucklichen Ergebnisse vor. „Es handelt sich dabei um die erste Studie nach langjähriger Nachsorge. Dabei haben wir Patienten, die zwischen 1997 und 2001 an drei verschiedenen Kliniken mit der Ablatherm®-HIFU-Therapie bei einem lokal begrenzten Prostatatumor behandelt wurden, über fünf Jahre nachbeobachtet.

Und die Ergebnisse dieser minimalinvasiven und damit sehr schonenden Technik zeigen die hohe Wirksamkeit und einen langfristigen Erfolg. 3/4 der Patienten sind auch heute noch tumorfrei. Die Daten der Studie belegen, dass die Ablatherm®-HIFU-Therapie eine wirkungsvolle Alternative in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakrebses darstellt.“

Im Gegensatz zu allen anderen Verfahren wird die HIFU-Therapie durch den After durchgeführt. Von hier kann die Prostata mit Ultraschall präzise dargestellt und behandelt werden, was zu einer sehr niedrigen Nebenwirkungs- und Komplikationsrate führt. Da alle anderen Prostatakrebstherapien weiterhin anwendbar sind, ist die Anwendung des hochintensiven fokussierten Ultraschalls eine zusätzliche Therapieform, die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten verbaut.

**Persönliche Stellungnahme von mir:** Den letzten Satz mit der Aussage „...keine anderen Therapiemöglichkeiten verbaut.“ vermag ich nicht so recht zu glauben, müssen wir zunächst doch unbedingt unterscheiden zwischen low-risk, mediate-risk und high-risk Stadien des PK. Ein weiteres Problem sehe ich in der HIFU-Salvagetherapie, wenn es zutrifft, dass nach einer perkutanen Bestrahlung die Prostata in ihrer örtlichen Lage förmlich „eingebraunt/einzementiert“ und wohl kaum ohne erhebliche Nebenwirkungen per HIFU behandelbar scheint. Weiter glaube ich, dass unsere gängigen Detektionsmöglichkeiten von Lokalrezidiven nach wie vor die Krankheitsausdehnung häufiger als uns recht sein kann unterschätzen. Ein unbestrittener Vorteil der HIFU scheint mir die Option zu sein, bei Vorhandensein von Tumorresten oder einem Karzinomrezidiv ohne Probleme eine 2. HIFU-Behandlung durchführen zu können.

Nur Teilmitschrieb von mir.

Weitere und detaillierte Ausführungen zum Vortrag von Herrn Dr. Thürhoff enthält die lt. Dr. Eichhorn in Vorbereitung befindliche CD.

---

## **Nachwort:**

Ich mache darauf aufmerksam, dass in diesem Skript enthaltene Hinweise zu Medikationen und zu Therapien, wenn es sie denn so wie hier beschrieben bzw. dargestellt von einem Leser angewendet werden, keine Rezeptur darstellen, kein Ersatz für eine ärztliche Beratung sind, keinen Anspruch auf Richtigkeit und Vollständigkeit erheben, risikobehaftet sein können und keinesfalls als Ratschlag verstanden werden sollen und können. Diese Hinweise sind Seminarnotizen, es sind meine Erinnerungsnotizen. Und im Rahmen dieser Veröffentlichung dürfen sie nur ganz allgemein als Globalinformation angesehen werden.

Ich sage und schreibe es deshalb nochmal ganz deutlich: Das hier ist mein persönlicher Mitschrieb, auf mich bezogen.

Und jeder, der daraus für sich etwas ableitet, macht das auf eigene Verantwortung! Unkontrollierte Medikation und Therapien können fatal enden. Wer hier meint, etwas für sich an Honig entdeckt zu haben, geht damit besser zu seinem Arzt und berät sich mit ihm eingehend!

Bielefeld, 25. November 2007  
Wolfhard D. Frost  
PSA Selbsthilfegruppe Prostatakrebs  
in Bielefeld