

## Bericht vom Patiententag 2011 aus Planegg

„Es macht Sinn, Patienten auch über die S3-Leitlinie hinaus zu beraten“ war die Message von Dr. Eichhorn an mehr als 150 Teilnehmer der Veranstaltung, darunter viele SHG-Leiter, nach seinem Dank an die Klinik in Planegg, an die Referenten und an die Sponsoren. „Wir sind an einem solchen Patiententag bemüht, Ihnen (Anmerkung: Gemeint waren seine Patienten und etliche SHG-Leiter) objektive Informationen an die Hand zu geben; für Sie selbst und ihre Selbsthilfegruppen. Ich bin überzeugt, dass Sie mit diesen Informationen mit Ihren Urologen, Strahlentherapeuten und Onkologen Gespräche auf einem höheren Niveau als bisher führen können, was sich auf Ihre Behandlung verbessernd auswirken kann. Wir (Anmerkung: Gemeint sind Dr. Strum, USA, und Dr. Eichhorn, Bad Reichenhall) sind mit Sicherheit nicht gegen die Prostatektomie und auch nicht gegen die Strahlentherapie, wir sind aber mit Sicherheit dagegen, dass jeder Patient gleich behandelt wird.“ Und dann wurde Dr. Eichhorn deutlich und erinnert an die schon vor 10 Jahren von Dr. Strum formulierte Forderung, man müsse bei einer Hormontherapie auch den Testosteronwert kontrollieren und auf die Knochenintegrität achten. Das habe seinerzeit zu einem fast schon diskriminierenden Unverständnis in Urologenkreisen geführt. Dr. E.: „Heute wird das umgesetzt u.a. in der S3-Leitlinie.“ Und weiter Dr. E.: „Was ich wir Ihnen heute präsentieren hat eine wissenschaftliche Basis und ist kritisch überprüft.“



Im ersten Vortragsblock ging es um die Strahlentherapie

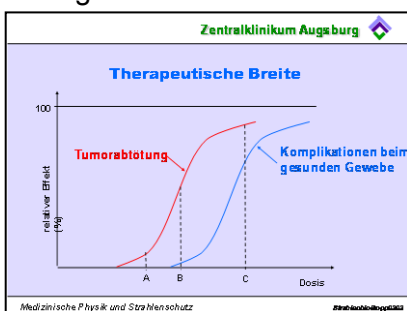
**Grundlagen der Strahlentherapie**, Dipl. Phys. Kopp, Medizinphysiker, Klinikum Augsburg



Dipl. Phys. Kopp, u.a. auch Experte beim Bundesumweltministerium in Sachen medizinischer Strahlenschutz, erläuterte Bekanntes und weniger Bekanntes weitgehend laiengerecht und dennoch für den einen oder anderen fast zu ausführlich aus den Grundlagen der Physik bis hin zur Strahlenbiologie.

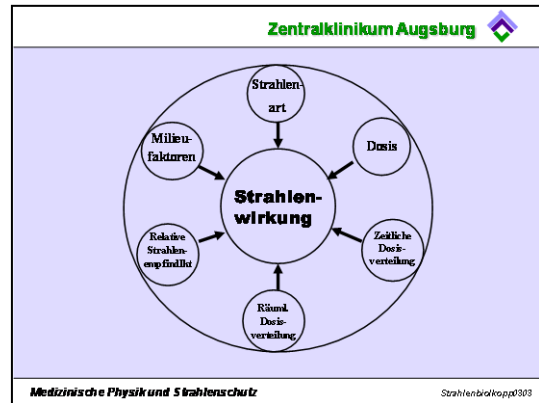
Entscheidend sei die Wirkung der Strahlen auf die Zelle, nämlich das Auslösen des gesteuerten Zelltodes (Apoptose) bei Tumorzellen, die allerdings von Zellen umgeben seien, die geschont werden müssen. Der Strahlenexperte erläuterte in dem Zusammenhang die Funktion der Mitochondrien, den Unterschied zwischen verschiedenen Bestrahlungsarten, der Strahlenwirkung, die Strahlenrisiken Tod, Fehlbildung, Tumor und Erbkrankheit ebenso die Reparaturmechanismen mit körpereigenen Enzymen, die im Gewebe ablaufen. „ Sie müssen sich das so vorstellen, da geht ein Enzymring über Ihre DNA und kontrolliert, ob alles in Ordnung ist. Und wenn ein Schaden entdeckt wird, wird die Reparatur ausgelöst, Reparaturmechanismen existieren selbst für einem DNA-Doppelstrangbruch.“

Der Referent: „Im Gegensatz zu Tumorzellen, die sich ungehemmt teilen und vermehren, kommunizieren gesunde Zellen miteinander und wenn eine Zelle abstirbt, füllt nur eine der umliegenden Zellen durch Zellteilung das entstandene Loch.“ Bei der Strahlentherapie



würde der Tumor um so sicherer abgetötet, je höher die Strahlendosis sei. Mit der Höhe der Strahlendosis steige jedoch das Risiko von z.B. vorübergehenden Schäden, wie eine Reizung des Rektums oder der Blase. Abhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit, abhängig von der Empfindlichkeit des umgebenden Gewebes und abhängig von der individuellen Empfindlichkeit erarbeiten Medizinphysiker und Strahlentherapeut gemeinsam ein

Konzept, um für den individuellen Patienten eine optimale Therapiestrategie zu erstellen. Insgesamt sei die Strahlenwirkung auch abhängig von Milieufaktoren wie z.B. Ernährung und Umwelteinflüsse. Der Experte: „Bei der Strahlentherapie können Folgen und Wirkungen genauer vorausberechnet werden als bei den meisten Therapien in der Medizin, allerdings kann das Risiko für den einzelnen Patienten nicht auf Null reduziert werden, da viele Faktoren wie z.B. Vorbelastungen, Vorerkrankungen oder genetische Prädisposition eine Rolle spielen.“



Abschließend wurden statistische Daten aus Europa zur Sterblichkeit bei Lungenkrebs im Vergleich zu Prostatakrebs präsentiert. Ausgehend von fast gleich großen Erkrankungsraten sei die Sterblichkeit bei Prostatakrebs im Gegensatz zur Sterblichkeit bei Lungenkrebs doch relativ gering. Dipl. Phys. Kopp: „Das ist eine gute Situation und das ist auch der Erfolg der verschiedenen Therapien, der sich hier widerspiegelt. Anders als bei Bronchialkarzinomen und bei Lungenkrebs ist die 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom bei nahezu 100 Prozent.“

30.01.2012 - Text und Bilder vom Referenten korrigiert und zur Veröffentlichung freigegeben  
- Wolfhard D. Frost

## Brachy-Therapie mit Seeds, Dr. med. R. W. Djamali-Leonhard

Dr. Djamali erläuterte eingangs, dass die Bestrahlung der erkrankten Prostata punktgenauer sei als bei der 3D-externen-, der IMRT- und IGRT-Bestrahlung oder der Bestrahlung mit Protonen und Schwerionen, deren Stellenwert bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms noch nicht klar definiert sei. (Meine Anmerkung: was wohl auch heißen könnte, dass über deren langfristige Wirksamkeit beim Prostatakarzinom man noch nicht über belastbare Daten verfügt). Es folgten Begrifflichkeiten wie Teletherapie, Brachytherapie, Bestrahlung mit einem kurzen Abstand, Seeds, mit Jod-125, einem radioaktiven Isotop, welches mit einer Halbwertszeit von 60 Tagen eine hoch-dosierte Strahlung von innen auf das Organ abgibt, verknüpfte Seeds, die ein Abwandern verhindern, und die Implantationstechnik unter Ultraschall- und Röntgenkontrolle. Qualitätskontrolle: Das Ergebnis, die Lage der Seeds, würde entsprechend den Definitionen der Fachgesellschaften (Strahlendosis und Sicherheitssaum) ca. 4 Wochen nach der



Implantation mittels Nachplanungs-CT kontrolliert.

Seed Implantation

FACHKLINIKUM MÜNCHEN AG  
UROLOGISCHE KLINIK  
Dr. Grottel  
München - Planegg

Reduktion der akuten und späten Toxizität möglich durch:

- Niedriges Trauma der Prostata
- Weniger Prostatapunktion pro Implantation
- guter IPSS Score
- geringes Prostatavolumen
- niedrige Gesamtdosis ("Therapeutische Breite")
- induktive Hormontherapie ("Downsizing")
- ausreichende institutionelle Erfahrung

© Djamali-Leonhard www.ukmp.de

Welche Patienten für die Brachytherapie infrage kämen, sei durch die internationalen Fachgesellschaften klar definiert, das seien Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, PSA kleiner 10, Gleason-Score 6 oder 7 und das Prostatavolumen nicht größer als 45 bis 50 ccm, ausserdem sollte die Blasenentleerungs-situation

entsprechend dem Internationalen Prostate Symptom Score (IPSS), das ist ein Symptome-Fragebogen, gut sein.

(Meine Anmerkung: Auf Nachfrage wurde in einem Diskussionsbeitrag ein IPSS von 8 genannt).

Dr. Djamali: „Wichtig ist, dass es keine Therapielücke gibt“. Deshalb wird die gesamte Prostata bestrahlt, jedoch unter weitgehender Schonung der Risikoorgane u.a. der Harnröhre. „Wir wissen, dass die Dosimetrie ganz entscheidend ist. Je höher wir mit der Dosis gehen, um so höher ist die krankheitsspezifische Überlebenszeit. Aber da gibt es Grenzen hinsichtlich der Nebenwirkungen.“

Für das Auftreten akuter und späterer Nebenwirkungen sei zunächst die Situation beim Patienten vor der Brachytherapie entscheidend. Bei Patienten mit einer Enddarmproblematik vor der OP würden sich die Probleme nach der OP noch vergrößern. Gleiches gelte für die Blasenfunktion. Eine sogenannte Induktive Hormontherapie vor der Brachytherapie wirke sich positiv aus, was heißen würde, die Prostata wird kleiner und man brauche eine geringere Strahlendosis. Dr. Djamali: „...denn je niedriger die Dosis, unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, um so günstiger wird das Nebenwirkungsprofil.“ Und weiter: „Im Gegensatz zur Bestrahlung von außen wie bei der 3D konformalen externen Bestrahlung oder Protonenbestrahlung muss die ionisierende Röntgenstrahlung bei der Low-Dose-Brachytherapie keine anderen Organe durchdringen, da die Bestrahlung direkt aus dem Inneren der Prostata aus erfolgt. Durch diesen Vorteil, kombiniert mit einem steilen Dosisabfall an den Prostatagrenzen werden benachbarte Organe wie Enddarm und Harnblase nur mit der Dosis bestrahlt, welche diese Organe meist auch tolerieren.“

Das Dilemma der heutigen Strahlentherapie sei die Definition des Zielvolumens. Man könne die Dosisverteilung optimieren ebenso die Positionierung, dennoch müsse man im Verlauf von 4, 6 oder 8 Bestrahlungszyklen Veränderungen in Abhängigkeit von der Darm- und Blasenfüllung und in Abhängigkeit von der Beckenbodenmuskulatur berücksichtigen und auch das Bestrahlungspersonal könne im Verlauf des längeren Bestrahlungszeitraumes wechseln. Diese Veränderungen bzgl. Deformationen und Mobilität der Prostata müssen die Strahlentherapeuten berücksichtigen. Dr. Djamali: „Das ist bei der Brachytherapie anders. Sie liefert alle Kriterien, die wir von einer heutigen modernen Bestrahlungstechnik fordern, denn in einer Monositzung ist das Ganze abgeschlossen. Wir haben eine Online-Planung, wir haben keine Lageänderung von Prostata und Darm, wir haben keine

Variabilität durch unterschiedliche durchführende Ärzte. Die Brachytherapie ist intensivitätsmoduliert, ist bildgestützt und dreidimensional.“

Ergebnisse: Dr. Djamali präsentiert Studiendaten, die für den Nachbeobachtungszeitraum von 10 bis 15 Jahren krankheitsfreie Raten von 90 Prozent und darüber zeigen. Bei der Niedrigrisikogruppe genauso wie bei der externen Bestrahlung und bei der radikalen Prostatektomie. Auch bei der mittleren Risikogruppe gäbe es hervorragende Daten von bis 90 Prozent krankheitsfreiem Überleben. Das habe dazu geführt, dass die Brachytherapie mit Seeds in den nationalen und internationalen Guidelines als Therapieoption für das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom klar definiert sei. Dr. Djamali: „Diese guten Daten haben dann auch zu einem kontinuierlichen Anstieg der

Ergebnisse der Seed Implantation bei Niedrigrisikotumoren

Author	Number of Patients	Median Follow-up	Failure Definition	Time point	bNED
Sharkey 2002	528	36 mo	PSA>1,5ng	5yr	93%
D'Amico 1998	123	41 mo	ASTRO	5 yr	88%
Blasko 2000	403	58 mo	2 rises	5 yr	94%
Zelevsky 2005	2693	63 mo	ASTRO	8 yr	90%
Merrick 2006	688	59 mo	ASTRO	5 yr	98%
Morris 2000	1006	54 mo	ASTRO	5 yr	96%
Kollmeier 2003	351	73 mo	ASTRO	8 yr	89%
Grimm 2001	125	81,4 mo	2 rises	10yr	85%
Radge 2000	140	122 mo	ASTRO	10 yr	79%
Sylvester 2007	441	169 mo	2 rises	15 yr	98 %
Stock 2006	1561	72 mo	ASTRO	10 yr	96%
Potters 2008	1449	82 mo	ASTRO	12 yr	89%

Ergebnisse der Seed Implantation bei Tumoren der mittleren Risikogruppe

Treatment	Author	Number of Patients	Median Follow-up	Failure Definition	Time point	bNED
Brachytherapy Monotherapy	Merrick 2006	178	58,6 mo	PSA>1,5ng	8yr	96%
	Stock 2006	282	82 mo	ASTRO or PSA nadir>1.0ng/ml	10yr	89%
	Blasko 2000	403	58 mo	2 rises	10 yr	84%
	Zelevsky 2007	367	63 mo	ASTRO	10 yr	89%
	Potters 2005	869	82 mo	2 rises	10yr	80%
	Morris 2009	1006	54 mo	PSA>0.2	10 yr	89%

Behandlungsfälle geführt. Bei uns in Planegg haben wir bei der Niedrigrisikogruppe 97 Prozent krankheitsspezifisches Überleben.“

Beim Vergleich der Brachytherapie mit der externen Bestrahlung sei das Problem das Verzerrpotential, denn es ließen sich nur wenige Daten direkt vergleichen. Es sei sehr schwierig, die Raten von Nebenwirkungen zu vergleichen. Bei den vorgestellten Studiendaten zeigt sich bei einer externen Bestrahlung mit 81 Gy, dass die Belastung des Enddarmes geringer war als bei der Brachytherapie, allerdings war das krankheitsspezifische Überleben dieser Gruppe bei der Brachytherapie signifikant größer. Bei einem Vergleich mit einer zweiten Studie mit 2000 Patienten waren die Enddarmkomplikationen bei der Brachytherapie um den Faktor 10 geringer als bei der externen Bestrahlung. In einer multizentrischen Studie Brachytherapie vrs. Externe Bestrahlung der Harvard University ergab sich bei Harninkontinenz und Sexualfunktion ein hochsignifikanter Vorteil der Brachytherapie.

Beim Vergleich der Brachytherapie und radikaler Prostatektomie zeigte sich bei zwei Studien aus 2009 kein Unterschied beim krankheitsspezifischen Überleben. Erkennbar war ein deutlicher Vorteil für die Brachytherapie was die Harninkontinenz und die erektile Funktion angeht.

In einer deutschen Studie wurde die Brachytherapie hinsichtlich der Lebensqualität untersucht. 74 Patienten wurden vor und 4 Wochen nach der Therapie sowie ein Jahr später untersucht. Diese Gruppe wurde verglichen mit einer Gruppe gesunder Männer gleichen Alters. Dr. Djamali: „Natürlich kommt es bei den Brachytherapierten zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Entscheidend ist die Situation vor der Therapie. Eine bereits vor Brachytherapie bestehende Erkrankung im Enddarm kann sich durch die Therapie verschlechtern. Daher empfehlen wir jedem Patienten vor der Brachytherapie die Durchführung einer Darmspiegelung.“ Erkennbar war bei dieser Studie 4 Wochen nach der Therapie, dass lediglich die soziale Domäne zu Ungunsten der Brachytherapie ausfiel. Alle anderen Domänen der Lebensqualität sind völlig gleich. Ein Jahr nach erfolgter Therapie zeigte sich im Vergleich mit der nicht behandelten Kontrollgruppe gleichaltriger Männer nur ein Unterschied für den sogenannten emotionalen Score der Lebensqualität, diesmal aber sogar zugunsten der brachytherapierten Patienten. Alle übrigen Scores zur Lebensqualität waren völlig gleich.

Seed Implantation: Internatonale Ergebnisse beim Hochrisiko-Prostatakrebs

FACHKLINIKEN MÜNCHEN AG  
 UROLOGISCHE KLINIK  
 Dr. Castrignus  
 München - Planegg

Institut	N (Pat.)	Follow up	Risiko-faktoren	Failure Kriterium	BRFS
Dattoli Cancer Center	124	14 Jahre	T3 Gleason $\geq$ 8 PSA > 20 ng/ml	ASTRO Phoenix	72%
Seattle Prostate Institute	71	15 Jahre	$\geq$ T2c Gleason $\geq$ 8 PSA > 20	ASTRO	68%
Mount Sinai	360	8 Jahre	$\geq$ T2b Gleason $\geq$ 8 PSA > 20	ASTRO	83%
Schiffer Cancer Center	204	10 Jahre	$\geq$ T2c Gleason $\geq$ 8 PSA > 20	PSAs $\leq$ 0,4 ng/ml	87%
PSAs $\leq$ 0,4 ng/ml	1469	10 Jahre	$\geq$ T2b Gleason $\geq$ 7 PSA > 10	PSAs $\leq$ 0,2 ng/ml	61%
MSK Prostate Institute	418	12 Jahre	Gleason $\geq$ 7 PSA > 10 Histologie > 50%	ASTRO	63%

R. Djamali - Leonhard [www.ukmp.de](http://www.ukmp.de)

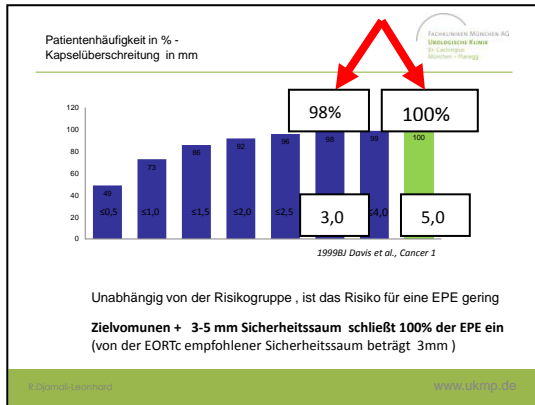
Ergänzend Dr. Djamali:  
 „Das Risiko für strahleninduzierte Zweittumoren durch die Brachytherapie ist gering, wenn nicht gar zu vernachlässigen.“

**Brachytherapie bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen**

Zu unterscheiden seien die permanente LDR-Brachytherapie mit Seeds von der sog. HDR-Afterloadingtherapie, bei

der in 4 bis 6 Sitzungen unter Narkose kurzzeitige Strahler mit hoher Dosis in der Prostata plaziert werden. Kombiniert wird dieses Verfahren in der Regel mit einer zusätzlichen externen Bestrahlung. Internationale Studien geben berechtigten Anlaß zu der Annahme, dass das auch für Hochrisikopatienten mit einem Gleason gleich/größer 8 und PSA größer 20 eine Option mit Überlebensraten von 63 bis 80 Prozent sein kann.

Dr. Djamali: „Bei kapselüberschreitendem Prostatakrebs wissen wir, dass er gewöhnlich nicht mehr

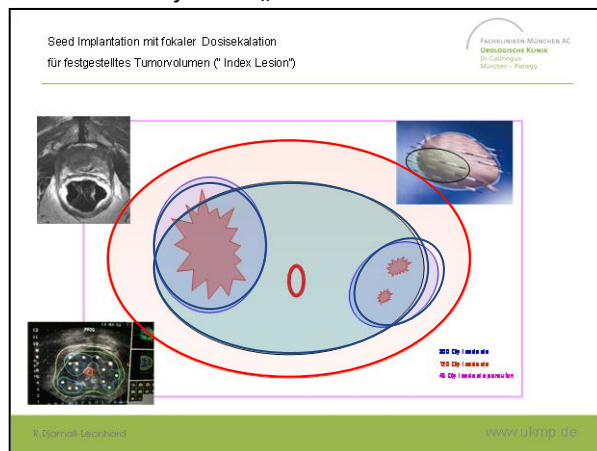


als 3 mm über die Kapsel hinausgeht. Wenn wir bei der Bestrahlungsplanung einen Sicherheitssaum von 3 bis 5 Millimetern berücksichtigen, dann erreichen wir nahezu 100 Prozent eines über den Prostatarand hinausgehenden Karzinoms. Und mit einer IMRT-Bestrahlung auf die Tumoranteile im Bereich des Sicherheitssaumes können wir die Strahlendosis intensivieren.“ Patienten die kombiniert behandelt würden, hätten ein besseres Outcome, d.h. die Brachytherapie kann auch für Hochrisiko-Patienten

eine gute Therapieoption darstellen.

### Fokale Therapie

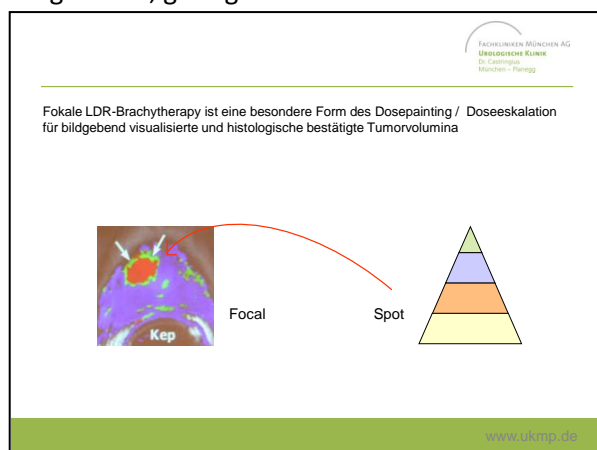
(Meine Anmerkung: Gemeint ist die gezielte Ausschaltung des Krebsherdes unter Organ- und Funktionserhalt) scheint nach Dr. Djamali ein Trend in der Therapie des Prostatakarzinoms zu werden. Dr. Djamali: „Heute stellt mir der Patient die Frage: Ich habe ja nur einen mikroskopisch



kleinen Tumor. Muß ich die ganze Prostata behandeln lassen?“ Der Hintergrund, warum die ganze Prostata behandelt würde, ist, dass der Prostata-Tumor ein multifokaler Tumor sei. Dr. Djamali: „Und da, wo wir die Prostata radikal entfernen, wird in 40 Prozent der Fälle festgestellt, dass der Tumor auch an anderen Stellen vorhanden ist, nicht nur da ist wo wir ihn vermutet haben. Wegen eines häufig einzelnen mikroskopischen Befundes behandeln wir Urologen immer das gesamte Organ, mit dem

Risiko einer Übertherapie“. Bei Brustkrebs, Blasentumor, Darmkrebs usw. sei das anders.

Wenn durch Bildgebung wie Kernspin oder Histocan der Tumor visualisiert werden könne, dann habe man in Verbindung mit den Lokalisationsangaben des Prostatabiopsieergebnisses die Möglichkeit, ganz gezielt fokussiert zu bestrahlen und gleichzeitig mögliche Tumorsatelliten in der



übrigen Prostata mit einer ausreichenden Dosis zu bestrahlen. Dr. Djamali: „Die fokale Brachytherapie ist hier eine besondere Form des dose-painting, der Intensivmodulierung.“

Zusammenfassend stellte Dr. Djamali noch einmal die Vorzüge der Brachytherapie dar u.a. hohe Dosis bei starkem Dosisabfall im Bereich

der Risikoorgane wie periprostatiches Nervenbündel, Darm, Harnröhre, Harnblase; Möglichkeit der Dosisintensivierung, ambulante Monotherapie; sehr geringe Gefahr der permanenten Inkontinenz; weitgehender Erhalt der Potenz und Erhalt der Lebensqualität bei hervorragender Tumorkontrolle. 03.02.2012 -Text und Bilder vom Referenten korrigiert und zur Veröffentlichung freigegeben - Wolfhard D. Frost

### **Bestrahlung mit Protonen, Prof. Dr. med. Manfred Herbst**

Seit März 2009 werden Patienten lt. Prof. Herbst, ärztlicher Direktor am Rinecker Proton Therapy Center (RPTC), in München mit Protonenstrahlen behandelt. Es werden beim Protonen-*Scanning keine* elektromagnetische Wellen verwendet, sondern Atomkerne, die mit hoher Geschwindigkeit in den Körper eingestrahlt werden. Das habe den Vorteil, dass die Eindring- und damit Wirtktiefe dieser ionisierenden Strahlung beliebig eingestellt und damit im Tumor maximiert werden könne. Die besonders vorteilhaften physikalischen Eigenschaften des gescannten Protonenstrahls beim RPTC eigne sich für eine Bestrahlungsmethode mit weniger Bestrahlungstagen als üblich, weil die täglich verabreichte erhöhte Strahlendosis im Tumor (ohne wesentliche Nebenwirkungen) wirksamer sei als bei herkömmlicher Bestrahlung durch Photonen. Dadurch verkürze sich die Behandlungszeit. Die hohe Bestrahlungsdosis erfolge anders als bei herkömmlicher Bestrahlung als Tiefendosis direkt im Tumor, das umgebende Gewebe würde deshalb auch nur mit einem Viertel der Strahlendosis belastet. Um eine korrekte Lagerung des Patienten und die bestmögliche Bestrahlungspräzision millimetergenau zu gewährleisten werden drei Goldmarker in der Prostata plaziert.

Prof. Herbst erläuterte an mehreren Patientenbeispielen die Protonenstrahltherapie und das jeweils erzielte Ergebnis. In den Enddarm sei ein mit Wasser gefüllter Ballon eingeführt worden, um die Beweglichkeit der Prostata einzuschränken. Im Mittel habe man eine Summendosis von 63,0 Gy verteilt auf 5 Tage in der Woche mit einer jeweiligen Tagesdosis von 3,0 Gy auf die Prostata verabreicht, das entspräche lt. Prof. Herbst einer Röntgenbestrahlung von ca. 90 Gy. (Anmerkung: Das Verfahren mit einer hohen Tagesdosis nennt man Hypofraktionierung. Bei den Dosisangaben ist die Relative Biologische Effektivität gemeint.) Bei Tumorabsiedlungen in den Lymphabflußwegen würde dieser Bereich mit einer geringeren Tagesdosis mitbestrahlt, etwa mit median 52,5 Gy, was einer Röntgenbestrahlung von 62 Gy entsprechen soll. Der besonders empfindliche Dünndarm könne anders als bei der herkömmlichen Bestrahlung geschont werden. Die akuten Nebenwirkungen seien gering, nach sechs bzw. neun Monaten habe es nur noch eine geringe Anzahl Grad 1 Nebenwirkungen gegeben. Bei rd. 70 Prozent der Patienten habe sich bereits nach 2 bis 3 Monaten nach der Therapie ein PSA-Abfall von vormals 948ng/ml auf 130 ng/ml und von vormals 0,1 ng/ml auf 0,01 ng/ml gezeigt.

Prof. Herbst vom 170 Mio teuren Rinecker Protonen Therapie Centrum in München, ein schickes Patientenhotel inclusive, lobte die hypofraktionierte eskalierte Protonentherapie als die derzeit schonendste und zudem als hoch effektive Methode der Strahlentherapie zur Heilung des Prostatakarzinoms. Die Therapiedauer betrage 4 Wochen, eine Krankschreibung und REHA (Meine Anmerkung: Anschlußheilbehandlung) nach abgeschlossener Therapie sei nicht notwendig. Aktuelle Nebenwirkungen seien zumeist schon nach 3 bis 4 Wochen ausgeheilt, die Potenz bliebe erhalten, wenn sie vor der Therapie noch vorhanden gewesen war und es gebe auch keine Urin-Inkontinenz.

(Meine Anmerkung: Herauszuhören war im Anschlußgespräch, dass es wohl noch keine belastbaren statistischen Daten hinsichtlich der 5 Jahres-Überlebensraten gebe und es derzeit noch eine offene Frage sei, ob die Teilchentherapie wirklich besser helfen würde als die herkömmliche Röntgentherapie. Kritisch wurde in der Diskussion angemerkt, eine Empfehlung zur Bestrahlung mit Protonen sei in der S3-Leitlinie Prostatakrebs nicht enthalten, was aber nach meiner Ansicht bei entsprechender Datenlage bei der beabsichtigten jährlichen Anpassung der S3 Leitlinie durchaus nicht so bleiben muß. Die derzeit verbreitete Expertenmeinung sei eher, so war zu hören, die Protonentherapie bringe nur bei sehr wenigen Spezialfällen einen Vorteil. Mehr Text und statistisches Material zum Thema siehe „Zweiter Jahresbericht“ vom Mai 2011 des Rinecker Proton Therapy Center.)

Bielefeld 20.02.2012 Bericht von Wolfhard D. Frost

Leider ist der Referent meiner Bitte, Zitate, Bilder oder ausgewählte Präsentationsfolien zu autorisieren und/oder freizugeben, nicht nachgekommen.

+++++

**Bestrahlung mit IMRT** Univ.-Prof. Dr. med. Michael Molls, Klinikum rechts der Isar, TU München



Prof. Molls eingangs: "Alles beginnt mit der Bildgebung", d.h. man müsse erst mal visuell den Prostatakrebs darstellen können. Und weiter "Heutzutage wird die gesamte Prostata bestrahlt, unabhängig davon, welche Strahlentechnik zum Einsatz gebracht wird." Und dann zur Zukunft: "Wir arbeiten daran, dass wir von diesem Konzept wegkommen". Ein kleiner Tumor stelle nur ein kleines Subvolumen in der Prostata dar. Ziel müsse es für die Zukunft sein, die Strahlen nur auf dieses Subvolumen zu lenken, dorthin, wo sich die Prostatakrebskrankung innerhalb der Prostata abspiele. Wenn man z.B. nur einen Prostatalappen bestrahlen würde, dann "...reduziere ich das Risiko, die Sexualfunktion zu beeinträchtigen." sagt Prof. Molls.

Zunächst ging es um die kurative (heilende) Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit Photonen ebenso wie mit Protonen. Knochenmetastasen könne man auch in eine Strahlenbehandlung mit einbeziehen; Man gehe heute davon aus, dass die Strahlentherapie die gleiche Effektivität hinsichtlich der Heilung des Patienten habe wie die radikale Prostataentfernung. Der Vorteil der Strahlentherapie gegenüber der Operation sei: Nicht invasiv, nicht blutig und es würde nicht geschnitten. Der Unterschied bestehe eigentlich im Nebenwirkungsspektrum, wo die Urologie mehr das Problem bei der Inkontinenz habe und die Strahlentherapie mehr Probleme bei Enddarmverletzungen. Bei Patienten mit höherem Risiko des lokalen Rückfalls (Stadium T2c) gebe es vielleicht leichte Vorteile zugunsten der Urologie, denn bei einem fortgeschrittenen lokoregionären Tumor sei es durchaus vernünftig, diesen zu prostatektomieren. Möglicherweise sei bei diesen Patienten die Kombination von Operation und postoperativer Bestrahlung die bessere Therapievariante. Und dann sei da noch der Patient mit einem hohen PSA-Wert, mit hohem Gleason-Score und mit einer großen Ausdehnung der Prostata, wo unsichtbar schon eine mikroskopische Metastasierung stattgefunden haben kann. Den Patienten sollte man, so Prof. Molls, vielleicht ausschließlich strahlentherapeutisch behandeln und nicht operativ. "...weil klar ist, dass das in absehbarer Zeit in eine Metastasierung hineingeht." Das könne man allerdings diskutieren.

Die Strahlenbehandlung von aussen mit Photonen dauere länger als die mit Protonen. Dabei sei anzumerken, dass die Einzeldosis bei der Protonenbestrahlung am Rinecker Protonen Therapie Zentrum 3 Gy betrage. Ob das im Hinblick auf bleibende Spät-Nebenwirkungen möglicherweise von Nachteil sei, weiß man noch nicht. Eine fundamentale Strahlenregel

laute: Je höher die Einzeldosis, um so höher das Risiko von Spätkomplikationen. Prof. Molls: "Um dieses Dogma in der Strahlentherapie kommt niemand herum."

Der allerwichtigste Arbeitsvorgang einer Strahlentherapie, "ein fundamentaler Schritt", sei der Planungsprozess, und zwar völlig unabhängig davon, welche Strahlenart angewendet würde, "...auch völlig unabhängig davon, ob mit Photonen oder Protonen bestrahlt wird."

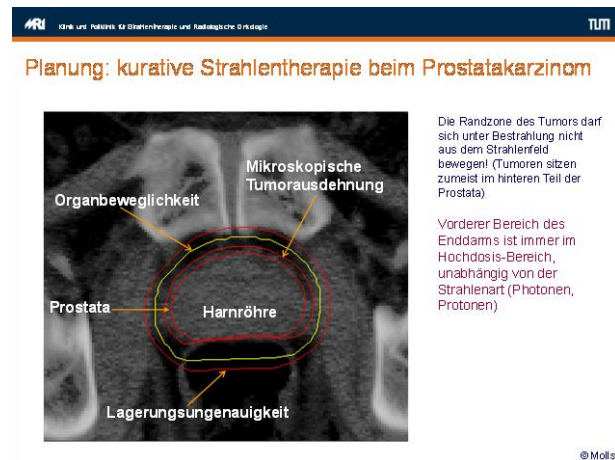
Der Strahlentherapeut konturiere zunächst die gesamte Prostata, wo er primär seine Strahlen hinlenken will (auf der Abb. die innere rote Linie). Generell geht der Strahlentherapeut davon aus, dass der Tumor unsichtbar schon weiter gewachsen ist als das Organ selber (mikroskopische Tumor-Ausdehnung). Und das bedeutet die Einbeziehung eines Sicherheitsabstandes, vor

allem dann, wenn es größere Tumoren sind. Berücksichtigt wird dann noch die Organbeweglichkeit, auch wenn ein Rektumballon benutzt wird, um eine gewisse Immobilität in das kleine Becken hineinzubringen, d.h. die Prostata unmittelbar vor dem Enddarm etwas stärker zu fixieren. Dennoch blieben Beweglichkeiten, das sei systematisch untersucht, die man mit in das Kalkül nehmen müsse (Abbildung gelbe Linie), damit nicht kleinere Anteile der Prostata durch diese Beweglichkeit während der Strahlenbehandlung aus dem Strahlenfeld herauswandern und dann unbestrahlt bleiben. Wenn dort Tumorzellen sitzen würden, wären diese nicht oder nicht ausreichend hoch bestrahlt mit der Folge, dass ein Rezidiv, das Weiterwachsen der Tumorerkrankung, vorprogrammiert sei.

Weiter käme bei der perkutanen Strahlenbehandlung hinzu, dass der Patient nicht jeden Tag auf den Millimeter genau in der selben Position liegen würde z.B. durch muskuläre Anspannungen im Rückenbereich. "Und schon liegt der Patient ein paar Millimeter höher als sonst." Diese Unsicherheit wird ebenfalls berücksichtigt (Abbildung äußere rote Linie: Lagerungsungenauigkeiten). Am Ende würde dann ein etwas größeres Areal bestrahlt als die eigentliche Prostata. Prof. Molls: "Und das ist der Grund, warum immer ein gewisser kleiner Anteil des vorderen Rektums im vorderen Hochdosisbereich liegt - auch bei der Protonenbestrahlung." Im übrigen, so Prof. Molls, hätten die Strahlentherapeuten im Unterschied zu allen anderen therapeutischen Disziplinen die Möglichkeit, im Rahmen einer virtuellen Strahlenbehandlung auf der Basis von mathematischen Modellen alternative Pläne für den individuellen Patienten vergleichen zu können.

Der Strahlenexperte zeigte in der weiteren Präsentation Unterschiede zwischen der herkömmlichen 3D-Bestrahlung zur Intensitätsmodulierten Strahlenbehandlung IMRT auf. Beim Zielvolumen, das ist das Volumen, welches die volle Dosis erhalten soll, gebe es keinen Unterschied zwischen 3D- und IMRT-Bestrahlung. Anders sei das beim Enddarm oder auch bei der Harnblase. Da habe die IMRT-Bestrahlung Vorteile, weil bei der IMRT der Hochdosisbereich im Bereich des vorderen Rektums genauer an die Rektumkontur angepasst sei als bei der traditionellen 3D-Strahlenbehandlung. Fazit: Die IMRT-Strahlentherapie schone etwas besser den Enddarm und die Harnblase als die 3D-Strahlenbehandlung. Dennoch bleibe die 3D-Bestrahlung durchaus akzeptabel.

Ein Problem sei bei allen strahlentherapeutischen Techniken die Harnröhre, die mitten durch die Prostata hindurch gehe, weil da sehr hohe Strahlendosen ankämen, bei der Seedstherapie sogar eher noch ungünstiger als bei der perkutanen Bestrahlung. "Die Mitbestrahlung der Harnröhre ist unvermeidbar." Ausgelöst würden dadurch Irritationen im Bereich der ableitenden Harnwege wie z.B. leichtere Entzündungen. Auch bei der





Protonenbestrahlung seien die ableitenden Harnwege betroffen. Das müsse man den Patienten sagen. Prof. Molls: "Es gibt keine Therapie, die keine Nebenwirkungen macht!"

**Zusammenfassung: IMRT/IGRT**

- Bessere Dosisanpassung
- Geringere Lagerungsungenauigkeit
- Kleinerer Sicherheitssaum
- Weniger Dosis in Risikoorganen
- Weniger Nebenwirkungen
- Höhere Heilungsraten

Prof. Molls präsentierte eigene international publizierte Ergebnisse mit 3D-Bestrahlung über Zeiträume von 10 Jahren. Nur bei 4% der Patienten sei die Krankheit wieder aufgetreten und habe zum Tode geführt. Das biochemische Rezidiv, an dem man nicht versterben müsse, habe über diesen langen Zeitraum bei 30% gelegen.

Das eigentliche Thema bei

der Strahlenbehandlung und bei der Aufklärung der Patienten sei jedoch die Frage von Spätnebenwirkungen insbesondere bei Potenz und Kontinenz. Prof. Molls: "Am Ende zählt nur das, völlig unabhängig von der Therapie. Sie können die tollsten Technologien haben, auch mit wunderbaren Bildern die Vorteile aufzeigen. Was zählt sind Langzeitergebnisse: Wie schaut es aus mit permanenten nicht mehr weggehenden Nebenwirkungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen?"

**Mit SpaceOAR-Hydrogel**

- Strahlenreduktion auf den Darm von durchschnittlich 60-80 %, so dass der Darm kaum oder gar nicht geschädigt wird
- der Arzt kann möglicherweise die Strahlendosis auf die Prostata erhöhen, so dass der Krebs gezielter behandelt werden kann
- Bestrahlungssitzungen könnten reduziert werden

CS DIAGNOSTICS  
Komplexe Lösungen für Ihre Diagnostik

Dr. Eichhorn ergänzte anschließend noch, es sei sehr schwierig, Patienten die Angst vor der Strahlenbehandlung zu nehmen. Hilfreich könne ein seit kurzem in Deutschland zugelassenes Gel sein, welches unter Ultraschallkontrolle zwischen Darmschleimhaut und Prostatakapsel injiziert werden kann. Es gehe dabei darum, den Abstand zwischen Darm und Prostata zu vergrößern. Das Gel wird innerhalb von 2 bis 3 Monaten ohne bleibende Rückstände abgebaut. Die Nebenwirkungen im Enddarm würden sich weit um die Hälfte reduzieren.

**Meine Anmerkung:** Nach diesem engagierten Vortrag von Prof. Molls habe ich den Eindruck, die Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms ist präziser geworden und das verstärkt meine Hoffnung, mehr noch meine Erwartung, dass die derzeit in der Klinikroutine eingesetzten modernen Bestrahlungsmethoden langfristig zu einer weiteren Reduktion der Nebenwirkungen und zu steigenden Heilungsraten führen werden.

27.01.2012 Text und Bilder vom Referenten korrigiert und zur Veröffentlichung freigegeben - Wolfhard D. Frost

+++++

Der zweite Vortragsteil enthält Themen zu (neuen) Therapien und zu neuen Medikamenten

**Immuntherapie Prof. Marcus Groettrup, Biotechnologie Institut Thurgau an der Universität Konstanz**

Seinem spannenden Vortrag über die Immunologie bei Prostatakrebs und über die jüngsten Konstanzer und St. Gallerer Forschungen stellte Prof. Groettrup voran, er sei Chemiker, habe keine Patienten und stehe somit auch nicht im Verdacht, klinische Interessen zu vertreten.



Das Thema Immuntherapie habe in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit bekommen, obwohl der Versuch mit Immunstimulierung zu behandeln ein alter Ansatz sei. Für einen Forscher in ungewöhnlich kurzen und einfachen Worten informierte Prof. Groettrup in seinem

Vortrag über Grundlagen des menschlichen Immunsystems und skizzierte anhand des mHRPCa ein differenziertes Bild von den Wirkungsmechanismen und den Möglichkeiten, Einfluss zu nehmen. Wichtig zu wissen sei: 1. Das Immunsystem könne ganz spezifisch Antigene von Prostatakrebs erkennen und dann auch nur diese Zellen angreifen und 2. das Immunsystem könne im Körper überall hin wandern, auch in metastasierte Regionen.

Die Therapie, um die es beim Vortrag ging, habe das Ziel, die Zellen mit Tumorantigenen zu versorgen, die als einzige in der Lage seien, T-Killerzellen, die Tumorzellen abtöten können, zu stimulieren. Das seien die sogenannten dendritischen Zellen (DC). Was man auch wissen müsse, die dendritische Zelle könne sowohl T-Killerzellen aktivieren als auch Helferzellen, welche die T-Killerzellen unterstützen. T-Lymphozyten können von aussen erkennen, welche Tumorantigene in einer Körperzelle drin sind. An der Oberfläche der Tumorzellen befinden sich nämlich Bruchstücke von Tumorantigen, als diese in die Zelle eingedrungen sind. Wenn die T-Killerzellen aktiviert sind, patrouillieren sie durch den ganzen Körper, wandern auch in die Gewebe und können dort Tumorzellen aufspüren und abtöten.

Das funktioniert wie folgt: Aus dem Blut von Patienten würden ein Teil der Monozyten (weiße Blutkörperchen) herausgefiltert, dann könne man diese Monozyten zu dendritischen Zellen (DC) reifen lassen. Die werden dann mit Tumorantigenen beladen und anschließend wieder dem Patienten unter die Haut injiziert. Die DC können dann die Lymphknoten und das Immunsystem des Patienten gegen die Tumorantigene stimulieren.

Der Forscher präsentierte Ergebnisse von fünf Patienten, die in seiner Versuchsreihe zu Ende behandelt worden seien. Prof. Groettrup: "Wir haben die dendritischen Zellen mit vier verschiedenen Prostatakarzinom-Antigenen beladen." Das sei deswegen wichtig, weil eine Zelle einer Immunantwort entkommen könne, indem sie einfach ein Antigen für einen Prostatamarker "rausschmeißt". Dann könne sie vom Immunsystem nicht mehr angegriffen werden. Prof. Groettrup: "Wenn man aber gleichzeitig vier PCa-Antigene einsetzt, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass die alle gleichzeitig eliminiert werden, gering." Der PSA-Wert bei den fünf austherapierten Patienten, die keine andere Therapieoption mehr hatten, sei wie folgt verlaufen: Nach sechs Immunisierungen habe man zwar immer noch einen starken Anstieg des PSA feststellen können. Die Rückmeldungen der Patienten seien aber gewesen: Mir geht es gut. Deswegen wurde die Immunisierung im Monatsabstand fortgesetzt. Man habe dann feststellen können, dass sich der PSA Wert stabilisierte und zurückging. Die Verdopplungszeit des PSA Wertes habe sich dramatisch reduziert. Bei einem Knochen-Scan habe man sehen können, keine neuen Metastasen seien entstanden und auch das Tumorstadium sei nicht signifikant angestiegen. Die wenn auch wenigen Patienten hätten die Therapie gut vertragen, es habe keinerlei Probleme bei Nebenwirkungen gegeben, nur Fieber für kurze Zeit.

Fazit von Prof. Groettrup: Eine dendritisch basierte Immuntherapie des mHRPCa sei machbar, würde gut toleriert und sei insoweit auch sicher. Die T-Killerzellantworten habe man bei vier verschiedenen Prostatakarzinom-Antigenen messen können. Die dendritischen Zellen seien offenbar geeignet, eine Immunantwort anzustoßen. Prof. Groettrup: "Wir konnten eine Stabilisierung und eine Verlangsamung des Anstiegs der PSA-Werte bei

**Aufgaben der Dendritischen Zellen (DC):**

- \* Aufnahme von Erregern in der Haut oder den Schleimhäuten
- \* Transport der Antigene vom Infektionsort zum Lymphknoten
- \* Stimulation von T Lymphozyten zur Abtötung von Tumorzellen

*„Berichterstatte  
des Immunsystems“*

→ Einsatz als „zelluläre Impfstoffe“

Universität Konstanz

**Zusammenfassung Teil 1**

- \* DC-basierte Immuntherapie des hormonresistenten Prostatakarzinoms (CaP) ist machbar, sie wird gut toleriert, und ist sicher
- \* T Killerzellantworten gegen vier verschiedene CaP Antigene konnten in CaP Patienten erhalten werden, DCs von CaP Patienten sind geeignet
- \* Eine Stabilisierung der PSA Werte wurde in 2/4 CaP Patienten nach 8 Impfungen beobachtet, die über ein Jahr anhielt

Universität Konstanz

den Versuchspatienten zeigen."

Das sei zwar ermutigend, aber der Aufwand für eine solche Therapie sei enorm. Die Kosten für diese wenigen Patienten hätten sich auf mehrere Mio Schweizer Franken belaufen. Das sei nicht realistisch für eine klinische Routine. "Deswegen arbeiten wir an einem Versuch, die dendritischen Zellen bereits schon im Körper zu beladen," was möglicherweise künftig in jeder Arztpraxis durchführbar sein könnte.

Es habe 120 Jahre gebraucht, bis die erste Immuntherapie auf den Markt kam. Dendreon USA, habe kürzlich Provenge®, Sipuleucel-T, auf den Markt gebracht. Auf kommerzieller Basis brauche das Mut, so etwas anzustoßen. Die Zelltherapie ist lt. Prof. Groettrup visionär. Patientenmaterial würde in die USA gebracht, dort werden die Zellen kultiviert, die gefrorenen Zellen kommen wieder zurück und damit würden die Patienten dann vor Ort behandelt.

Und das seien die immunologischen Aspekte zu Sipuleucel-T (Provenge®):

- Die Präparation enthält neben DC (Dendritischen Zellen) auch Makrophagen, Natürliche Killerzellen, B Zellen, Monozyten
- GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, gehört zu den vielen Faktoren, die für eine Ausdifferenzierung der Stammzellen des Bluts verantwortlich sind) kann zur Differenzierung von Monozyten (Monozyten machen etwa drei bis acht Prozent der weißen Blutkörperchen aus. Sie wandeln sich zu Makrophagen um, zu "Freßzellen.") zu DC (Dendritischen Zellen) verwendet werden, das optimale Protokoll enthält aber auch Interleukin-4 (körpereigener Botenstoff des Immunsystems, notwendig zur Entwicklung von dendritischen Zellen)
- Die Infusion wird i.v. gegeben, so dass alle Zellen in der Milz/Lunge und nicht im Lymphknoten landen
- Die Verknüpfung von GM-CSF und PAP-Antigen entbehrt lt. Prof. Groettrup einer wissenschaftlichen Grundlage
- Sipuleucel-T enthält nur ein prostatakarzinomspezifisches Antigen, nämlich PAP, das heißt eine Tumorzelle kann der Wirkung des Immunsystems entkommen, indem sie dieses eine Antigen "einfach rausschmeißt".

Der Preis für eine erfolgreiche Leukopherese (so nennt man die Aufbereitung/Kultivierung des Patientenblutes) und 3 Infusionen mit Sipuleucel-T betrage: 93'000,- US\$ (= 68'368,- EUR); hinzu kämen mindestens noch die Reisekosten

Der Überlebensvorteil betrage 4 Monate, die Nebenwirkungen seien gering, meistens sei das ein Kältegefühl und auch etwas Fieber, ähnlich wie bei einer Virusinfektion.

Sipuleucel-T (Provenge®) sei zugelassen durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA für ein hormonresistentes, metastasierendes Prostatakarzinom (mHRPCa). Bisher seien rd. 4000 Patienten behandelt worden. Ab März 2012 seien 4 klinische Tests an Krankenhäusern in Europa (England, Österreich, Dänemark, Frankreich) geplant.

Nachfolgend stellt Prof. Groettrup einen Ansatz seiner Forschungsgruppe vor, eine neue Strategie, Tumorantigene und Stimulationen mittels biologisch abbaubarer Substanzen (biologisch abbaubare Mikrosphären) so zu verabreichen, dass sie nach der Injektion beim Patienten gut von den dendritischen Zellen aufgenommen werden, und zwar ohne den Umweg über das Labor! Verwendet würden Antigene der Prostata, die auch im Tumorgewebe vorkommen. Die Antigene stimulierten dann sowohl die T-Killerzellen als auch die Helferzellen. Eine aufwendige Kultivierung der DC erübrige sich bei diesem Verfahren.

Ein hoher Prozentsatz der T-Killerzellen reagiere dabei gegen ein Antigen, welches in den Mikrosphären eingebaut wurde. Das sei eine sehr starke Immunantwort, welche die "Tumorzellen gut wegbringt". Und das sei im Mausmodell recht erfolgreich getestet worden. Anmerkung aus dem Zuhörerkreis: Maus müßte man sein.

Prof. Groettrup: "Wir sehen dabei eine deutlich bessere Immunantwort, als wenn wir die dendritischen Zellen beladen, wie das Dendreon gemacht hat." (Anmerkung: bei Provenge®)

Z.Zt. sei man dabei, entsprechende klinische Studien vorzubereiten.

28.01.2011 - Text und Bilder vom Referenten zur Veröffentlichung freigegeben -  
Wolfhard D. Frost

+++++

### Dr. Eichhorn: Neue Medikamente

Zu Beginn seines Vortrages erinnerte Dr. Eichhorn an die Bedeutung der Knochenintegrität. "Der Grund, warum wir (gemeint sind Dr. Strum und Dr. Eichhorn) seit vielen Jahren auf den Knochenschutz so betont eingehen ist, den Teufelskreis von Knochenabbau und Tumorzellaktivität mit einem Bisphosphonat, Vitamin D3, Rocaltrol und Calcium zu durchbrechen. Es sei nicht verständlich gewesen, so der Urologe, dass Zometa viele Jahre erst dann indiziert gewesen sei, wenn bereits Knochenmetastasen festgestellt wurden. "Ich war schon immer der Meinung, man solle Zometa viel früher geben."

Denosumab sei ein neuer RANKL-Antikörper, der Knochenabbau und Osteoklasten effektiver hemmen würde als Zometa. Zudem verlängere Denosumab die Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettalen Ereignisse. Ein Unterschied beim Gesamtüberleben zu Zometa sei in Studien aber nicht festgestellt worden. Zwischen Denosumab und Zometa gebe es bei den Nebenwirkungen keinen großen Unterschied, auch nicht bei den von

#### Ergebnisse

- Denosumab verlängert die Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE's signifikant( 20,7 Monate vs. 17,1 Monate
- Knochenumsatzmarker durch Denosumab stärker reduziert als durch Zoledronsäure
- Allerdings: keine Unterschiede im Gesamtüberleben

#### Nebenwirkungen von Denosumab und Zoledronsäure

- Insgesamt in verschiedenen Studien ziemlich ähnlich – insbesondere die Häufigkeit der Kieferknochennekrose
- Unter Denosumab Hypokalzämie häufiger
- Unter Denosumab kein akute Phase Syndrom,
- Unter Denosumab keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig
- Aber: keine Langzeitergebnisse !!!  
( Unterdrückung des Immunsystems ? )

Patienten so gefürchteten Kiefernekrosen. Dr. Eichhorn betonte, er sei mit Dr. Strum der Meinung, dass diese Komplikationen weitgehend vermeidbar seien, wenn man die Gabe von Denosumab kombinieren würde mit Vitamin D3 (5000IE am Tag), Calcium und Rocaltrol 0,5 ug abends

#### Taxotere - Kombinationen

Taxotere + HD Rocaltrol  
Taxotere+Avastin+Thalidomid/Revlimid  
Taxotere+Östrogene  
Taxotere+Cursterson  
Taxotere+Xeloda  
Taxotere+Carboplatin

Taxotere sei weltweit Standard geworden bei der Therapie des HRPCa. Es habe sich bisher jedoch keine Kombinationstherapie (Abb. Taxotere-Kombinationen) durchgesetzt. "Jede Kombinationstherapie ist besser als die Taxotere-Monotherapie". Und möglicherweise sei lt. Dr. Eichhorn, die Zeit für Taxotere weitgehend abgelaufen. Denn für den Fall, dass Taxotere nicht mehr wirke, sei nunmehr

Cabazitaxel verfügbar. Cabazitaxel würde die Taxotereresistenz überwinden. Allerdings gebe es auch Patienten, die schon primär resistent gegen Taxotere seien. Dr. Eichhorn: "Das sind so vermutlich 40 bis 50 Prozent. Man kann es nicht abschätzen, wer ja, wer nicht. Man muß es ausprobieren, um es zu wissen." Das sei bei vielen Medikamenten so, dass man es zunächst nicht wisse, wie der einzelne Patient auf ein Medikament reagiere.

**Cabazitaxel**  
Cabazitaxel & Prednison 10mg vs. Mitoxantron & Prednison

- Medianes Überleben 15,1 vs. 12,7 Monate
- PSA response 39,2% vs. 17,8%
- Tumor response rate 14,4% vs. 4,4%

Häufige Nebenwirkungen bei Cabazitaxel seien Blutbild-veränderungen, Leukozytenabfall, Leukopenie-Fieber und Durchfall. Es gibt Hinweise, dass in Europa die Nebenwirkung "Durchfall" nicht so häufig in Erscheinung treten wird wie befürchtet. Viele Studienpatienten seien in Indien rekrutiert worden, wo Durchfallerkrankungen gehäuft vorkommen.

"Abiraterone ist eine Hormontherapie, keine Chemotherapie." Dr. Eichhorn machte den SHG-Leitern Mut für künftige Therapien: "Ich bin sicher, dass nach weiteren Studien es kassentechnisch bald keine Probleme geben wird, wenn, was ich gelegentlich schon

**Ergebnisse Abiraterone-Placebo**

Medianes Überleben insges. ( Mon. )	14,8 – 10,9
Zeit bis zum PSA Progress	10,2 - 6,6
Radiologisches progressionsfreies Überleben	
	5,6 – 3,6
PSA Ansprechen ( % )	38 - 10

**Nebenwirkungen Abiraterone - Placebo**

• Flüssigkeitseinlagerungen	30,5 % - 22,3%
• Hypokaliämie	17,1% - 8,4%
• Bluthochdruck	1,3% - 0,3%
• Leberfunktionsstörungen	10,4% - 8,1 %
• Herz – Kreislaufprobleme	12,5% - 9,4 %

empfehle, ein Patient Abiraterone schon vor der Chemotherapie eingesetzt haben möchte." Und nach einer eingehenden Erläuterung des Wirkmechanismus von Abiraterone wehrte der Arzt ab: Gelegentlich sei zu hören, dass das oral einzunehmende Abiraterone ein verteuertes Ketokonazol sei. Dem stimme er nicht zu, obwohl der Wirkmechanismus dem Ketokonazol ähneln würde.

Nebenwirkungen von Abiraterone seien milde Leberfunktionsstörungen, Kreislaufprobleme, Flüssigkeitseinlagerungen, letztere eher wohl ausgelöst durch das mitverabreichte Kortison. Die Wirksamkeit von Abiraterone sei allerdings etwas schwächer, wenn der Patient vorher mit Ketokonazol behandelt worden sei.

**Laufende Phase III/II Studien**

III AFFIRM: MDV3100 nach Chemo  
III PREVAIL: MDV3100 ohne vorherige Chemo  
II TERRAIN: MDV3100 – Bicalutamid  
II MDV 3100 vor Hormontherapie

MDV3100 sei ein noch nicht zugelassenes Hormonpräparat mit antiandrogener Wirkung. Laufende Studien zeigen gute vorläufige Ergebnisse – müssen aber noch weiter ausgewertet werden. MDV3100 verhindere das Wandern des Androgenrezeptors zum Zellkern hin, ausserdem würde die DNA-Bindung gehemmt.

Angesichts der neuen Hormonmedikamente sei nach Ansicht von Dr. Eichhorn die Entwicklung von Antiandrogenen noch lange nicht am Ende.

Die Wirksamkeit von MDV3100, nämlich Reduktion der PSA-Werte einschliesslich einer Abnahme des Serum-PSA um 50 Prozent bei mehr als 56 Prozent der Patienten, schätzt der Urologe etwa 5x größer als die von Bicalutamid. Dr. Eichhorn: "Ein bahnbrechendes Medikament." Es könne sein, dass MDV3100 besser ist als der uns bis jetzt bekannte Androgenentzug. Patienten könnten künftig möglicherweise bei besserer Lebensqualität als bisher behandelt werden - ohne Hitzewallungen, ohne Knochenabbau, kein Verlust von Libido. Bis auf das Fatiguesyndrom seien eher geringe Nebenwirkungen zu beobachten.

Ipilimumab sei ein weiteres neues Medikament, wo in einer kleinen Studie ein PSA-Abfall von mehr als 50% beobachtet wurde. Nebenwirkungen seien Durchfall und Hautrötungen. In Deutschland laufe bei Prof. Lohr in Mannheim eine Studie von Ipilimumab in Kombination mit einer Strahlentherapie, denn Ipilimumab zeige besonders in Kombination mit Radiotherapie eine hohe Effektivität. (Meine Anmerkung, entnommen aus dem Deutschen Ärzteblatt: "Wir haben viele Patienten gesehen, die über Jahre mit nicht progredierender Erkrankung gut leben konnten. Ipilimumab hilft dem Immunsystem, das Tumorwachstum zu kontrollieren. Zu den unerwünschten Effekten gehörte eine Erhöhung der Leberwerte.")

Tasquinimod wird oral verabreicht und wirkt lt. bisherigen Studienergebnissen besonders gut bei Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Nebenwirkungen seien Übelkeit, Fatigue, Appetitlosigkeit, Obstipation.

#### TAK-700 Ergebnisse einer Phase I/II Studie

26 Patienten – 11 mit Ketokonazol vorbehandelt  
100 – 600 mg 2x/Tag +/- 5 mg Prednison

- 80 % PSA – Abfall > 50 %
- 27 % PSA - Abfall > 90 %
- Nebenwirkungen: Übelkeit, Fatigue -Syndrom

Abstract No:3084  
Citation: J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl); abstr 3084  
Author(s):R. Dreicer, D. B. Agus et al

Bei TAK-700, einem weiteren Hormonmedikament, (Meine Anmerkung: lt. Prof. Miller, Charite Berlin, ist dieses Medikament ähnlich dem Abiraterone) hatten 80% der Patienten einen PSA-Abfall von über 50 %.

Die Studie mit GTX758, einem selektiven Östrogenrezeptor, sei mit Affen als Versuchspersonen durchgeführt worden.

( Kommentar aus dem Publikum: Das ist nahe dran). Zur Zeit laufen klinische Studien zur First-Line und Second-Line hormoneller

Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs. Eine Zwischenauswertung der Studien habe ergeben: Testosteron wird auf ein niedrigeres Niveau abgesenkt als bei Orchiektomie oder durch LHRH-Analoga - ohne Knochenverlust oder Hitzewallungen.

Besondere Aufmerksamkeit könnte das neue Medikament Cabozantinib auslösen. XL184, so der Studienname des Medikamentes, wird oral verabreicht, hätte in Studien eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums und der Tumorrückbildung sowie eine Hemmung der Gefäßversorgung des Tumors gezeigt - gleichzeitig sei es Auslöser für eine umfangreiche Tumorzellapoptose.

Dr. Eichhorn: "Ein hochinteressantes Medikament, 2011 vorgestellt in den USA." Es zeige sich eine Stabilisierung der Krankheit durch dieses Medikament bei 79% der behandelten Patienten.

Beiläufig erwähnt Dr. Eichhorn, dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA den

#### Strategische Überlegungen

- Behandlungsergebnisse sind wesentlich besser wenn früh !! behandelt wird
- Nach Chemotherapie sollte eine Erhaltungstherapie versucht werden – mit Ketokonazol ( Abiraterone ? ), Leukine, Östrogenen, Thalidomid etc.

PSA-Abfall beim Zulassungsverfahren für ein neues Medikament nicht bewerten würde. Es gelte das krankheitsspezifische Überleben und das Ergebnis der Bildgebung. Und bei diesem Medikament seien die Knochenmetastasen nach 12 Wochen Therapie vollständig bei Patienten verschwunden gewesen, die vorher mit Taxotere behandelt worden seien. Der Urologe: "Das Medikament hat Zukunft!"

Zum Schluß merkte Dr. Eichhorn an, dass es wichtig sei, nach einer Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit z.B. Ketokonazol oder vielleicht auch mit Abiraterone, Leukinen oder mit Thalidomid zu versuchen. Aber noch wichtiger als ein weiteres Medikament sei der Wille zu leben.

12.02.2012 - Text und Bilder vom Referenten freigegeben zur Veröffentlichung -  
Wolfhard D. Frost

+++++

### **Roboterassistierte Radikale Prostatektomie mit dem da-Vinci System Professor Manseck, Ingolstadt**

Der Direktor der Urologischen Klinik im Klinikum Ingolstadt, kürzlich gleich von zwei Zeitschriften unter den besten Urologen in Deutschland plaziert, erläuterte Details auf dem Weg, bis der da Vinci Roboter in Ingolstadt als Vorreiter in Bayern eingesetzt werden konnte. Die Klinik, ein zertifiziertes Prostatazentrum, fungiere als Referenzzentrum. Durch eine exakte Dokumentation und Auswertung der Ergebnisse der ersten 100 Operationen mit dem neuen System, dessen Erfolg weniger auf der Technik sondern eher auf der Erfahrung des Operators basiere, konnten Prof. Manseck und sein Team nachweisen, dass die Resultate bei der Entfernung des Prostata Tumors nicht nur deutlich besser als bei traditionellen Techniken der Prostatachirurgie waren, sondern auch besser als herkömmliche laparoskopische Verfahren. Das galt insbesondere für die histologischen Befunde, z.B. ob das bösartige Gewebe komplett entfernt werden konnte.

Die drei wichtigen Ergebnis-Marker seien

Tumorkontrolle,  
Urinkontrolle und  
Sexuelle Funktion.

Bei der Tumorkontrolle gebe es bei einem neuen Verfahren wie da Vinci noch keine Langzeitergebnisse. Als Ersatzparameter würden die Absetzungsränder fungieren. Negative Absetzungsränder würden bedeuten, der Tumor wurde im Gesunden entfernt was gleichbedeutend mit guten Langzeitergebnissen sei. Bei positiven Absetzungsrändern, wenn der Tumor sich z.B. am Prostatarand befinde, dann können Tumorzellen im Körper zurückgeblieben sein. Solche Ergebnisse seien für den Patienten weniger günstig.

Ergebnisse aus der Dresdener Uniklinik mit offener Operation bezeichnete Prof. Manseck als seine persönliche Messlatte bzgl. der R1-Befunde bei der robotischen Operation und erläuterte: pT2 Tumoren seien innerhalb der Prostata verkapselt, d.h. die äußere Kapsel habe keinen Tumor. Dann müßten eigentlich die Absetzungsränder NULL sein, was aber leider nicht immer der Fall sei. Bei pT3 da sei der Tumor bereits durch die Kapsel durch.

Um nach den ersten 100 Eingriffen mit da vinci noch besser zu werden, dokumentiere man nahezu alle Eingriffe per Video und die vom Pathologen aufbereiteten Operationspräparate würden fototechnisch ausgewertet, damit man sehen könne, wo ist der positive Schnitttrand. Grundsätzlich gebe es keinen Unterschied bei den Ergebnissen zwischen der offenen und

der roboterassistierten Operation, mit Ausnahme bei den positiven Absetzungsrändern, die man bei der Roboteroperation deutlich reduzieren könne.

Das, was den Patienten oft fürchterlich belaste, sei die Harnkontrolle, wenn Urin verloren geht und die Kontinenz sinke. Beim Vergleich der Kontinenzraten nach 12 Monaten wurden bei offener Operation 93% und bei der robotischen Operation 95 bis 98% Kontinenzraten erreicht.

Eine weitere große Belastung der männlichen Patienten sei die Sorge um die Erektionsfähigkeit, die Potenz. Es gebe Männer, die zunächst nur geheilt werden wollen, das andere interessiere sie (zunächst) nicht; die dann aber nach einer gewissen Zeit durch den Potenzverlust depressiv würden. Bei der robotischen Operation gebe es nach Meinung von Prof. Manseck verschiedene Möglichkeiten, potenzerhaltende Verfahren durchzuführen. Man müsse jedoch aufpassen, Patienten, die einen aggressiven Tumor hätten, dürfe man nicht radikal nerverhaltend operieren. Beim Vergleich der Ergebnisse von vorher potenten Männern unterscheiden sich die Ergebnisse der robotischen Operation zu Ungunsten der offenen Operation.

Der Ingolstädter Chefarzt berichtet dann von einem weitergehenden Ansatz für die Berichterstattung von Ergebnissen nach minimal-invasiver Chirurgie bei Prostatakrebs. PENTAFECTA kombiniere Komplikationen und positive operative Absetzungsränder mit den TRIFECTA-Ergebnissen (Kontinenz, Potenz und Biochemische Rezidivfreiheit), also eine neue und mit fünf Markern eine umfassendere Methode der Berichterstattung über die Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie.

Beim Vergleich in 2006 der offenen, herkömmlichen laparoskopischen und der robotischen Operation unterscheiden sich die Verfahren bei der Bluttransfusion durch Blutverlust während der Operation deutlich zugunsten der robotischen OP. Wenn man sich die Komplikationsrate anschau bzgl. Harnstau, Schmerzen, Nachoperation sei wiederum der Unterschied der robotischen OP zu den anderen Verfahren günstiger. Statistisch besser liege auch die robotische Operation bei den positiven Schnitträndern. In einer aktuellen Übersicht von 2011 seien auch da wieder einzelne Daten der robotischen OP deutlich besser zur offenen OP. Doppelt so schlecht schneide die robotische Op jedoch ab bei Bauchwandschwächen (Hernien). Das würde damit zusammenhängen, dass man da nur einen sehr kleinen Zugang bei der robotischen OP habe, um möglichst wenig Gewebe zu öffnen. Ein weiterer Punkt, wo der Roboter schlechter abschneide, sei dessen technische Empfindlichkeit.

Bielefeld 29.02.2012 Wolfhard D. Frost -

Leider ist der Referent meiner Bitte, Zitate, Bilder oder ausgewählte Präsentationsfolien zu autorisieren und/oder freizugeben, nicht nachgekommen.

+++++

### **Offene radikale Prostatektomie versus Roboter assistierte radikale Prostatektomie ( da Vinci ) Dr. Oberneder**

Dr. Oberneder, Chefarzt der Urologischen Klinik Dr. Castringius in München Planegg in stellte in seinem Eingangsstatement heraus, dass man in der Klinik nicht nur operiere, sondern versuche. für die Patienten herauszufinden, wie gefährlich der Tumor sei, um dann aufgrund der Analyse, ein maßgeschneidertes Konzept anzubieten. Dr. Oberneder beleuchtete dann den Patientenweg von der Diagnose zur Behandlung. Nur drei Prozent der männlichen Bevölkerung müsse befürchten, an Prostatakrebs zu versterben. Es sei in dieser Veranstaltung jedoch notwendig, bevor man über Operationen rede, dass man sich mit der



Anatomie befrage. Die Prostata zwischen Harnblase und Schließmuskel sei salopp formuliert nur dazu da Kinder zu zeugen, danach könne man die Prostata problemlos entfernen.

Die Prostata sei ein Organ, welches nicht nur Krebs trägt sondern auch bei vielen Männern auf die Harnblase drücken würde. Der Chirurg Dr. Oberneder verdeutlichte seine Therapieempfehlung Operieren an dem Beispiel von Patienten, die viermal nachts aufstehen würden oder wo die Harnblase wegen des Überdrucks auf die Prostata drücken würde und die Harnröhre zumachen würde und bei denen er obendrein auch noch einen Prostatakrebs nachweisen könne, der biologisch bedeutsam sei. Operation, weil dieser Patient alle Probleme auf einmal beseitigt bekommen könne. Und wenn der Patient noch einen Leistenbruch habe, da könne man dann bei der Prostataoperation auch gleich noch ein Netz drauflegen. Dennoch sei er bemüht, Patienten zunächst die Operation zu ersparen, aber es gebe nun mal Patienten, denen man als Arzt eher Schlechtes tun würde, die Operation nicht anzubieten.

Bei der Operation versuche der Chirurg möglichst viel von dem Nervengewebe für die erektile Funktion, welches für die Potenz des Mannes verantwortlich sei, zu erhalten. Die Funktionen zu erhalten, wenn der Tumor weiter nach unten auf die muskuläre Funktion, auf den Beckenbodenschließmuskel, drückt, da wo die Harnröhre durchgeht, das würde zum Teil nicht nur von den Fähigkeiten des Operateurs abhängen, sondern zum Teil auch davon, wo der Tumor sitzt und welche Grenzstrukturen vorhanden seien. Manchmal müsse man um der Heilung willen leider auch die Nervenbündel mit wegnehmen.

Und bei der Planung würde sehr genau unterschieden, ob es nun besser sei, wenn der Patient operiert oder bestrahlt würde. Wenn nur ein Lymphknoten befallen sei und wenn der operativ entfernt werden kann, sei eine gute Heilungsrate möglich. Wenn es dann aber mehrere Lymphknoten seien, dann muß man von einer ungünstigen Prognose ausgehen und Zusatztherapien planen.

Bei der Erläuterung der Zugangswege zum Operationsgebiet erinnert Dr. Oberneder, dass die offene Entfernung der Prostata jahrzehntlang (nach der Erstoperation in 1904) ein Problem wegen des hohen Blutverlustes gewesen sei. Es sei zu vermuten, dass ein Teil der heutigen Ängste vor OP und Bestrahlung daraus resultieren würden, weil der eine oder andere nicht nur bestrahlte Frauen mit Brustnarben in Erinnerung habe sondern auch einen Operierten aus der älteren Generation. Allerdings seien die unter ganz anderen Bedingungen operiert worden als heute üblich.

Für gute Ergebnisse sei es wichtig, ein ganz profundes Verständnis zu haben von den wichtigen Strukturen in der Region, wo operiert würde. Wenn man diese Strukturen berücksichtige, wenn man das verstanden habe, dann würde man - egal welches OP Verfahren man wählt - immer gute Ergebnisse haben.

Wichtig sei, was die Patienten fordern würden, nämlich zum einen potenterhaltend und zum weiteren so zu operieren, dass sie hinterher mindestens nach 3 bis 6 Monaten trocken werden. Man müsse als Operateur allerdings vorher die Relevanz der Potenz beim einzelnen Patienten erfragen.

Kein Problem sei der Blutverlust, der liege durchschnittlich unter der Menge, die man beim Blutspenden abgeben würde. Dennoch müsse man in besonderen Situationen bei 3 bis 5 Prozent der Patienten damit rechnen, eine Blutübertragung zu benötigen. Bei offener OP

könne die Anästhesie auch im Regionalverfahren gemacht werden, was, so Dr. Oberneder, bei der robotischen Operation nicht gehen würde. Der Blasenkatheter bliebe zur Stabilisierung der neuen Verbindung von Harnröhre und Blase nur noch wenige Tage drin.

Es folgte eine kurze Erläuterung der wesentlichen OP Verfahren und der Nebenwirkungen. Die Techniken, die heute für die radikale Prostatektomie zur Verfügung stünden, seien extrem gut standartisiert und die Komplikationsraten sehr gering. Deshalb könne man mit der Operation exzellente onkologische und exzellente funktionale Ergebnisse erzielen (Kontinenz und Potenz). Wenn man die Patienten gut auswählt und die OP korrekt ausführen würde, käme man auf Heilungsraten um die 90 Prozent. Hinsichtlich der Nebenwirkungen stünden Lymphabflußstörungen an erster Stelle. Werden mehrere Lymphknoten entfernt, erhöhe sich entsprechend auch die Rate der Lymphabflußstörungen bis hin zur möglichen Entstehung von Lymphozelen (Flüssigkeitsansammlungen), danach Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion. Und alle Operationen, die man im Beckenbereich macht, würden eine Thrombosegefahr mit sich bringen, wobei das kein spezifisches Risiko der Prostata-Operation sei. Wenn man die Verfahren offene OP und Robotik gegenüberstellen würde, dann habe man grundsätzlich das gleiche Ergebnis, nur eben auf verschiedenen Wegen.

Dr. Oberneder vertrat die Meinung, dass die offene Operation bei einem fortgeschrittenen Tumor besser funktioniert als die roboterunterstützte. Ein Problem sei es, wenn während der Operation von robotischer OP auf offene OP umgestellt werden müsse. Seine ketzerische Frage zum Abschluß war, ob denn gleich gute OP-Ergebnisse die Anschaffung eines teuren robotischen Verfahrens rechtfertigen würden.

In der anschließenden Diskussion kam zur Sprache, dass die robotische OP etwa um 1500 Euro teurer sei als das, was die GKV dem Krankenhaus als Fallpauschale für die offene OP bezahle. Dafür sei die Krankenhausverweildauer nach der robotischen OP kürzer. Lt. Prof. Manseck käme man in Ingolstadt mit der Fallpauschale zurecht. Im Vergleich dazu seien die Brachytherapie und die Protonentherapie wesentlich teurer. Deutlich wurde in der Abschlußdiskussion, dass ein schlechter Operateur durch den Einsatz eines OP-Roboters nicht besser würde.

Bielefeld 29.02.2012 Wolfhard D. Frost

Leider ist der Referent meiner Bitte, Zitate, Bilder oder Präsentationsfolien zu autorisieren und/oder freizugeben, nicht nachgekommen.

Mein Dank gebührt den vorgenannten Referenten, die meine ursprünglichen Texte mit viel Geduld korrigiert haben. Dennoch möchte ich grundsätzlich anmerken, meine Aufzeichnungen und Mitschriebe sind nicht bis in das letzte Detail vollständig, können in einzelnen Passagen auch meine eigene Meinung widerspiegeln, wobei zu berücksichtigen ist, dass ich möglicherweise einzelne Sachverhalte nichtig verstanden haben kann und möglicherweise auch nicht richtig wiedergegeben habe. Ich bin halt nur ein medizinischer Laie.

(WDF)