Bitte beachten Sie das Copyright

© Tumorzentrum München

und

© W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

zum Inhaltsverzeichnis

Drucklegung des Manuals
mit freundlicher Unterstützung von

Goldsponsor
Pfizer Pharma GmbH, Berlin

Bronzesponsor
Bayer Vital GmbH, Leverkusen
Novartis Pharma GmbH, Nürnberg
Astellas Pharma GmbH, München
Wyeth Pharma GmbH, Münster
medac GmbH, Wedel
Farco-Pharma GmbH, Köln
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Takeda Pharma GmbH, Aachen

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Kopf-Hals-Malignome
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

MANUAL

Urogenitale Tumoren

Bandherausgeber:

PD Dr. med. U. Treiber
Urologische Klinik
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München

PD Dr. med. D. Zaak
Urologische Abteilung
und Gemeinschaftspraxis
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße
83278 Traunstein

4. Auflage 2008

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 51 60-22 38
Telefax (089) 51 60-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

W. Zuckschwerdt Verlag
München Wien New York

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische und
myeloproliferative Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte
Therapie in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Titelbild
Vordergrund: ^{11}C-Cholin PET/CT Prostatakarzinom; Großflächenschnitt Prostata, rot markiertes Areal entspricht dem Prostatakarzinom.
Hintergrund: Histologie Prostatakarzinom.

Auslieferungen W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Brockhaus Commission
Verlagsauslieferung
Kreidlerstraße 9
D-70806 Kornwestheim

Österreich:
Maudrich Verlag
Spitalgasse 21a
A-1097 Wien

USA:
Scholium International Inc.
151 Cow Neck Road
Port Washington, NY 11050

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.
Printed in Germany by Kessler Druck + Medien GmbH, Bobingen

ISBN 978-3-88603-941-8

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Vorwort

Die vorangegangene Auflage des Manuals „Urogenitale Tumoren“ erschien im Jahre 2003. Innerhalb der vergangenen fünf Jahre haben sich Diagnostik, Therapie und Nachsorge urologischer Tumorerkrankungen zum Teil erheblich verändert. Nationale und internationale Bemühungen um leitlinienkonformes Handeln erforderten eine Aktualisierung des Manuals. Zusätzlich zur Überarbeitung der bislang enthaltenen zehn Kapitel wurden die Themengebiete Laparoskopie, Arbeitsmedizin und Psychoonkologie in das Manual neu aufgenommen.

Die Erstellung der Beiträge erfolgte durch Mitglieder der Projektgruppe „Urogenitale Tumoren“ des Tumorzentrums München sowie durch Mitarbeiter von Institutionen, welche beiden Münchner Urologischen Universitätskliniken verbunden sind. Jedes Kapitel wurde durch eine Arbeitsgruppe erstellt, die durch einen verantwortlichen Koordinator geleitet wurde. Als Ausdruck des Gruppencharakters bei der Manualerstellung soll die jeweilige Beitragsleistung eines Autors als gleichwertig angesehen werden. Die Würdigung derselben ist somit als unabhängig von der Autorenreihenfolge anzusehen. Allen Autoren sei an dieser Stelle in besonders hohem Maße für Ihr Engagement gedankt. Dies ist deshalb hervorzuheben, da die Autoren ihre Beiträge in der oftmals knapp bemessenen Freizeit sowie unter zunehmend schwierigeren Rahmenbedingungen erstellt haben.

Neben der gedruckten Form des Manuals ist die Neuauflage auch im Internet abrufbar (http://www.tumorzentrum – muenchen.de). Ebenso sei an dieser Stelle auf das Angebot an klinischen Studien im Bereich der Uro-Onkologie hingewiesen, welches beide Münchner Urologischen Universitätskliniken im Internet zum Abruf bereithalten:

TU München:
http://www.mriu.de/klin_studien/index.html

LMU München:
http://uro.klinikum.uni-muenchen.de

Ein besonderes Anliegen der Projektgruppe ist eine kollegiale, vertrauensvolle, konstante und interdisziplinäre Kooperation auf hohem Niveau zum Wohle der von uns betreuten Patienten. Dies soll durch die Neuauflage des Tumormanuals zum Ausdruck gebracht werden.

München, im Dezember 2008

Für die Projektgruppe

PD Dr. med. Uwe Treiber PD Dr. med. Dirk Zaak

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Prostatakarzinom
(R. Paul, F. Zimmermann, P. Dettmar, M. Adam, H. van Randenborgh, M. Alschibaja, K. Herkommer, M. Seitz) 1

Inzidenz und Ätiologie des Prostatakarzinoms 1
Inzidenz 1
Ätiologie 1
Hereditäres Prostatakarzinom 2

Histologie 4
Histologische Klassifikation der Prostatatumoren nach WHO 4
Tumorgraduierung (Grading) 4
Potenziell präkanzeröse Epithelveränderungen 6
Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) 6

Diagnose 7
Screening und Früherkennung 7
Prostataspezifisches Antigen (PSA) 8
Digitale rektale Untersuchung (DRU) 9
Transrektaler Ultraschall (TRUS) 9
Prostatabiopsie 10

Stadieneinteilung 11

Staginguntersuchungen 11
T-Staging 12
N-Staging 15
M-Staging 16
Molekulares/metabolisches Imaging 17
Nomogramme 18

Therapie 19
Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms 19
Therapie des lokal fortgeschrittenen Karzinoms 29
Neoadjuvante und adjuvante Therapie 38
Therapie des PSA-Rezidives nach kurativer Therapie 46
Salvage-Prostatektomie 48
Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms 49
Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms 53

Nachsorge 65
Nachsorge nach potenziell kurativer Behandlung 65
Nachsorge nach Hormontherapie 65

Urothelkarzinome
(U. Treiber, H. Leyh, A. Karl, M. Autenrieth, M. Retz, J. Lehmann, C. G. Stief, J. E. Gschwend, F. Zimmermann, D. Zaak) 83

Harnblasenkarzinom 83
Epidemiologie 83
Ätiologie 83
Pathogenese 84
Histologie 84
Symptomatik/Anamnese 87
Diagnostik 87
Ausbreitungsdiagnostik 91
Alternative Therapieoptionen 92

Therapie von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (Stadien pTa, pTis und pT1) 93
Prognosefaktoren 93
Therapie 95
Stadienadaptierte Therapie der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome 102
Risikoadaptierte Therapie nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome 110
Mikropapilläres Karzinom der Harnblase 111
Strahlentherapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms 113
Nachsorge der nicht-muskelinvasiven Tumoren (PUNLMP, pTa, pTis und pT1) 114

Therapie von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen 114
Radikale Zystektomie 114

Strahlentherapie von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen 119

Urothelkarzinome des oberen Harntraktes 121
Epidemiologie 121
Ätiologie 122
Klassifikation 122
Symptomatik 122
Diagnostik 122
Therapie 124
Prognosefaktoren 125

Systemische Chemotherapie des Urothelkarzinoms 125
Zusammenfassung 125
Entwicklung der systemischen Chemotherapie für das Urothelkarzinom 126
Targettherapeutika in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms 131
Adjunktive Chemotherapie 133
Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Rechnung in der Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen 136
Fazit 139

Das Nierenzellkarzinom
(N. Zantl, M. Staehler, T. Maurer, N. Haseke, B. Liedl, C. Hofer, R-T. Hoffmann, G. Weirich, F. Zimmermann, M. Siebels) 154

Epidemiologie 154

Risikofaktoren 155

Pathologie 155
Definition 155
Herkunft 156

Die fünf Haupttypen ... 157
Die sarkomatoide Entartung des Nierenzellkarzinoms ... 158
Molekulare Pathogenese ... 158
Das klarzellige Nierenzellkarzinom ... 158
Das papilläre Nierenzellkarzinom ... 159
Das Onkozytom und das chromophobe Nierenzellkarzinom ... 159
Symptomatik ... 159
Diagnostik ... 160
Bildgebende Verfahren ... 160
Prognose ... 160
Patientenspezifische Prognosekriterien ... 162
Tumorspezifische Prognosekriterien ... 162
Biomolekulare Prognosefaktoren ... 163
Umfassende integrierte Staging-Systeme und prädiktive Nomogramme ... 166
Therapie ... 167
Nicht metastasierte Erkrankung ... 167
Die Rolle der operativen Therapie und der Strahlentherapie beim metastasierten oder lokal rezidivierten Nierenkarzinom ... 170
Medikamentöse Therapie ... 171
Nachsorge ... 176

Hodentumoren
(A. Gerl, M. Hentrich, M. Weiss, B. Pöllinger, M. Barba, B. Liedl, M. Seitz, C. Clemm) . 182
Epidemiologie ... 182
Ätiologie ... 182
Diagnostik ... 183
Körperliche Untersuchung ... 183
Technische Untersuchungen ... 183
Tumormarker ... 183
Histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates ... 186
Testikuläre intraepitheliale Neoplasie und bilaterale Hodentumoren ... 188
Stadieneinteilung und Risikostratifikation ... 189
Therapie ... 189
Nicht-Seminome ... 189
Seminome ... 200
Addendum ... 205

Peniskarzinom
(P. Schneede, E. Hungerhuber, F. May, K.-H. Rothenberger, B. Schlenker, F. Schneller, C. G. Stief, F. Würschmidt) ... 212
Epidemiologie ... 212
Ätiologie und Kanzerogenese ... 212
HPV-assoziierte Zellveränderungen ... 212
Nicht-HPV-assoziierte Zellveränderungen ... 214
Seltene, nicht plattenepitheliale Peniskarzinome ... 215

Diagnose ... 215
Oberflächliche Tumoren ... 216
Invasives Peniskarzinom ... 217
Vakzinierung ... 217
Peniskarzinom: Primärtumor und regionale Lymphknoten ... 217
Operative Therapie ... 217
Vorgehen Primärtumor: Penile intraepitheliale Neoplasie III ... 218
Vorgehen Primärtumor: Tis, Ta–1, G1–2 ... 219
Vorgehen Primärtumor: T1G3, T ≥ 2 ... 220
Lymphknotenstatus ... 220
Radiotherapie ... 222
Zusammenfassung ... 223
Das metastasierte Peniskarzinom ... 223
Metastasierungswege ... 223
Verlauf und Prognose der metastasierten Erkrankung ... 224
Fernmetastasen/Systemische Chemotherapie ... 224
Induktive Chemotherapie ... 224
Adjuvante Chemotherapie ... 224
EAU Guidelines on Penile Cancer ... 225

Laparoskopie in der Uro-Onkologie
(W. Y. Khoder, A. J. Becker) ... 231
Laparoskopie als minimalinvasive Methode ... 231
Vorteile der Laparoskopie gegenüber offenen Operationen ... 231
Laparoskopische Zugangswege in der Uro-Onkologie ... 232
Onkologische Sicherheit ... 232
Wo liegen die Grenzen der Laparoskopie in der Uro-Onkologie? ... 232
Laparoskopie beim alten Patienten ... 233
Diagnostische Laparoskopie in der Uro-Onkologie ... 233
Ausbildung und Training ... 233
Aktueller Stand der Laparoskopie und Ausblick in die Zukunft ... 234
Laparoskopie bei Nierentumoren ... 235
Nierenbeckentumoren ... 237
Nebennierentumoren ... 237
Harnblasentumoren ... 238
Prostatakarzinom ... 238
Retroperitoneale Lymphadenektomie bei Hodentumoren ... 239
Laparoskopie in der Kinder-Uro-Onkologie ... 240

Tumorschmerztherapie
(K. Wagner, V. Krautheim, B. Haberland, A. Beyer) 245
Einleitung 245
Schmerzanalyse 245
Nozizeptiver Schmerz 246
Neuropathischer Schmerz 247
Schmerzmessung 247
Begleitende supportive/palliative Therapie 248
Therapie mit Analgetika 248
WHO-Richtlinien der systemischen Tumorschmerztherapie 248
WHO-Stufenschema 249
Äquivalenzfaktor und Bioverfügbarkeit von Opioiden 252
Opioid-Dosisfindung 252
Opioid-Applikationswege 253
Unerwünschte Wirkungen von Opioiden 255
Adjuvante Medikation 256
Ko-Analgetika 257
Antidepressiva 257
Antikonvulsiva 259
Benzodiazepine und Tranquilizer 259
Kortikosteroide 260
Spasmolytika 260
Myotonolytika 261
Bisphosphonate 261
Spezielle schmerztherapeutische Verfahren 261
Rückenmarksnahe Verfahren 261
Enossale Radionuklidtherapie 262
Palliative Strahlentherapie 262
Neurodestruktive Eingriffe 262
Neurolysen 262
Schlussbemerkung 263

Uro-Onkologische Rehabilitation
(M. Zellner, K. Zellmann, M. Strätz) 265
Medizinische Rehabilitation 267
Harninkontinenz 267
Erektile Dysfunktion 273
Spezielle Rehabilitation nach invasiven urologischen Interventionen 274
Psycho-Onkologische Rehabilitation 276
Sozialmedizinische Beratung und berufliche Rehabilitation 277
Sozialmedizinische Beurteilung 277
Berufliche Rehabilitationsmaßnahmen 278
Rehabilitationsmaßnahmen 278
Rentenversicherungsträger 279
Private Krankenversicherung 279

Inzidenz und Mortalität, prognostische Faktoren und Survival
(G. Hölscher, D. Hölzel) 281

Inzidenz und Mortalität 281

Prognostische Faktoren und Survival der urologischen Tumoren aus dem TRM (Epidemiologisches Einzugsgebiet 1998–2004) 283
Prostata 283
Harnblase 286
Niere 290
Hoden 294

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet 298

Gonadotoxizität bei der Therapie urogenitaler Tumoren
(H. Geinitz, C. Heinrich, K. Jess, C. Clemm, B. Liedl, F. Zimmermann) 302

Diagnose gonadaler Funktionsstörungen 302

Endokrine und reproduktive Funktionsstörungen und Möglichkeiten der Prävention .. 302
Nach Chemotherapie 302
Nach Strahlentherapie 303
Nach Operation 304

Therapie der Ejakulationsstörung 305

Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität 306

IVF, ICSI und Kryospermakonservierung 306

Psychosoziale Auswirkungen 307

Beratung 308

Erektile Dysfunktion bei urogenitalen Tumoren
(T. C. Stadler, M. Siebels, H. van Randenborgh) 310

Ätiologie und Diagnostik der erektilen Dysfunktion nach uro-onkologischen, beckenchirurgischen Operationen oder perkutaner/interstitieller Strahlentherapie der Prostata 310
Allgemeines, Inzidenz 310
Ätiologie 311
Neurogene ED 311
Venöses Leck und arterielle Insuffizienz 311
Cavernöse Atrophie, Kollagenisierung und Fibrose 312
Dissektion akzessorischer pudendaler Arterien 312
Diagnostik 312
Prognosefaktoren 312

Therapie der erektilen Dysfunktion nach uro-onkologischen Eingriffen oder Strahlentherapie 313
Prostatakarzinom 313
Harnblasenkarzinom 316

Psychoonkologische Aspekte urologischer Krebserkrankungen
(B. Huber, B. Marten-Mittag, U. Treiber, P. Herschbach) 319
Was ist Psychoonkologie? 319
Wissenschaftliche Befunde zu spezifischen psychosozialen Belastungen urologischer Tumorpatienten 319
Harnblasenkarzinom 320
Nierenzellkarzinom 320
Prostatakarzinom 321
Hodentumoren 322
Psychoonkologische Unterstützung 323
Akutklinik 324
Rehabilitationsklinik 325
Ambulante Versorgung 325
Psychoonkologische Behandlungsangebote im Großraum München 325

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung
(D. Nowak, C. Barthelmes) 328
Einführung, Zielsetzung 328
Arbeitsbedingte Faktoren beim Urothel- und Nierenzellkarzinom: Attributabler Anteil 328
Interaktionen karzinogener Noxen 328
Urothel- und Nierenzellkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen in Frage? 329
Urothel- und Nierenzellkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen (HVBG, 2005) 331
Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu? 332
Begutachtung 333
Welche Sparte? 333
Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung 335
Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Berufskrankheitenrecht .. 335
Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Urothelkarzinomen im BK-Recht 336
Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht 338
Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht (SER) 339
Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Schwerbehindertenrecht . 339

Autorenverzeichnis 346

Mitglieder der Projektgruppe 349

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Prostatakarzinom

R. Paul, F. Zimmermann, P. Dettmar, M. Adam, H. van Randenborgh, M. Alschibaja, K. Herkommer, M. Seitz

Inzidenz und Ätiologie des Prostatakarzinoms

(K. Herkommer)

Inzidenz

Das Prostatakarzinom (PCA) stellt mittlerweile den häufigsten Tumor des Mannes dar. Aufgrund der demographischen Entwicklung der deutschen Bevölkerung und des daraus resultierenden erhöhten Anteils an älteren Männern steigt die Inzidenz der klinisch manifesten Prostatakarzinom-Erkrankungen an. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkranken zur Zeit etwa 46 600 Männer jährlich an einem Prostatakarzinom. Mit einem Anteil von 10 % liegt das Prostatakarzinom an dritter Stelle der zum Tode führenden Krebserkrankungen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt derzeit bei 71 Jahren [Bertz, 2006]. Vor dem 50. Lebensjahr tritt das Prostatakarzinom lediglich in 0,01 % der Fälle auf.

Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist derzeit Inhalt zahlreicher Forschungsprojekte. Die heutzutage bekannten und wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms sind ein hohes Alter, eine fett- und kalorienreiche Ernährung, die ethnische Zugehörigkeit und eine genetische Disposition. Dass eine zu fett- und kalorienreiche Ernährung die Entstehung des Prostatakarzinoms begünstigt, zeigen z. B. die Studien von *Bravo* 1991, *Heshmat* 1985 und *Morton* 1996. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die niedrigeren Prostatakarzinom-Inzidenzraten, welche Asiaten, die sich traditionell weniger fetthaltig und hochkalorisch ernähren, aufweisen. Bei Asiaten, welche als Jugendliche in die USA emigrieren und dort über 25 Jahre leben, konnte *Whittemore* 1995 nachweisen, dass die Inzidenzraten nahezu an das Erkrankungsrisiko der US-Bevölkerung heranreichen. Dies spricht gegen ethnische Zusammenhänge und deutet auf einen bedeutenden Einfluss der Ernährung hinsichtlich der Entstehung eines Prostatakarzinoms hin.

Einen Zusammenhang mit ethnischen Faktoren konnten Studien an Afro-Amerikanern im Vergleich zur weißen Bevölkerung aufzeigen. Es wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms für Afro-Amerikaner im Vergleich zur weißen amerikanischen Bevölkerung gezeigt.

Für eine genetisch bedingte Ursache spricht das gehäufte Auftreten eines Prostatakarzinoms in bestimmten Familien. Bereits *Morganti* konnte 1956 eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms beobachten, die in weiteren Fall-Kontroll-Studien bestätigt wurde. Dabei wurde herausgefunden, dass das Risiko umso höher ist, je mehr Prostatakarzinom-Fälle in der Familie zu finden sind. So steigt das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, auf das 2,2fache an, wenn man einen erstgradigen Verwandten mit Prostatakarzinom hat, bei 2 erstgradigen Verwandten steigt es auf das 4,9fache und bei 3 erstgradigen Verwandten sogar auf das 10,9fache. Außerdem ließ sich zeigen, dass das Erkrankungsrisiko auch vom Verwandtschaftsgrad abhängig ist. Verwandte 1. Grades (Vater, Bruder oder Sohn des Betroffenen) haben ein 2,2fach

höheres Risiko, während das Risiko bei Verwandten 2. Grades mit Prostatakarzinom (Onkel, Cousin oder Großvater des Betroffenen) nur auf 1,7 erhöht ist. Das Erkrankungsrisiko ist jedoch am höchsten (8,8fach) in Familien, in denen Verwandte 1. und 2. Grades betroffen sind. Des Weiteren wird das Risiko nochmals erhöht, je jünger der Angehörige bei Diagnosestellung war [Carter 1992, Keetch 1995, Grönberg 1999, Hemminki 2002, Valeri 2002, Bruner 2003]. Frühes Diagnosealter, Anzahl der betroffenen Angehörigen sowie die Risikoerhöhung je nach Verwandtschaftsgrad sind epidemiologische Indizien für einen genetischen Hintergrund beim Prostatakarzinom.

Hereditäres Prostatakarzinom

In den meisten Fällen tritt das Prostatakarzinom sporadisch auf, jedoch haben 19 % der in Deutschland betroffenen Patienten mind. einen weiteren an einem Prostatakarzinom erkrankten Familienangehörigen. Mehrere Prostatakarzinomfälle können zufällig in einer Familie vorkommen, es kann jedoch auch eine genetische Ursache (Heredität) zugrunde liegen. Eine klinische oder histologische Unterscheidung zwischen familiär und hereditär ist derzeit nicht möglich, jedoch wurden schon 1993 von *Carter* folgende Kriterien festgelegt, wann eine hereditäre Form des Prostatakarzinoms vermutet werden darf: Das Prostatakarzinom muss in einer Familie entweder bei mindestens 3 Angehörigen ersten Grades oder in 3 aufeinander folgenden Generationen aufgetreten sein oder das Erkrankungsalter bei 2 Brüdern bei < 55 Jahren liegen.

Viele Studien beschäftigen sich heutzutage mit dem Vererbungsmodus des Prostatakarzinoms und der Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen (Gene, die zu einer Krankheit prädisponieren). Hierbei ist es wichtig zu unterscheiden, um welches Patientenkollektiv es sich handelt und wie die Patienten diagnostiziert wurden, da sich in verschiedenen Populationen unterschiedliche Trends annehmen lassen. So zeigten *Carter* 1992, *Schaid* 1998 und *Verhage* 2001 in verschiedenen Studien, dass es sich bei dem Gen, das für die Entstehung des Prostatakarzinoms verantwortlich ist, höchst wahrscheinlich um ein seltenes autosomal dominant vererbtes Gen handeln muss, was in mehreren Folgestudien auch bestätigt werden konnte. Allerdings musste man hierbei die Einschränkung machen, dass es nicht für alle Patienten gültig ist, sondern hauptsächlich für solche, deren Diagnose vor dem 60. Lebensjahr gestellt wurde. Außerdem fand *Cui* 2001 zusätzlich zu diesem seltenen autosomal dominanten Erbgang für die jüngeren Patienten einen autosomal rezessiven oder X-chromosomal gebundenen Vererbungsmodus für Patienten mit einem späteren Diagnosealter. Nachteil ist, dass es sich aufgrund unterschiedlicher Populationen um eine heterogene Gruppe handelt, weshalb deren Ergebnisse nicht verallgemeinert werden können.

Der erste prädisponierende Genlocus (Suszeptibilitätslocus), HPC1 (hereditary prostate cancer 1), auf dem eine Veränderung im Zusammenhang mit Prostatakarzinom festzustellen war, wurde erstmals 1996 von *Smith* beschrieben, der HPC1 bei 91 nordamerikanischen und schwedischen Familien nachweisen konnte. In der Region HPC1 konnte das Gen RNASEL (Ribonuclease L) nachgewiesen werden, dessen Mutation für die Entstehung des Prostatakarzinoms scheinbar wichtig ist [Carpten 2002]. Es codiert für die antivirale und proapoptotische Aktivität des Interferonsystems und spielt somit eine Rolle in der Antwort auf Entzündungsreaktionen. Man vermutet darin eine Begründung für die Entstehung eines Prostatakarzinoms. In verschiedenen Studien wurden weitere deletäre Mutationen des Gens RNASEL gefunden. Die Relevanz von RNASEL wird allerdings uneinheitlich beurteilt, was nach weiteren Forschungen auf diesem Gebiet verlangt.

1998 wurde von *Berthon* in einer deutsch-französischen Studie ein zweiter Genort mit dem Prostatakarzinom in Verbindung gebracht. Hierbei handelt es sich um die Region 1q42.2-43, welche auf dem langen Arm von Chromosom 1 liegt. Dieser Genort wurde Prostatakarzinom P genannt, kurz für „predisposing for prostate cancer“. In der Prostatakarzinom-P-Region ist das „prostate carcinoma tumor antigen-1“ (PCTA-1) auffällig, aber es muss vermutet werden, dass es nur eine untergeordnete Rolle in der Entstehung des Prostatakarzinoms spielt, da in unterschiedlichen Studien trotz des Vorhandenseins

von PCTA-1 kein Prostatakarzinom diagnostiziert werden konnte [Maier 2002].

In einer Studie mit nordamerikanischen, finnischen und schwedischen Familien konnte ebenfalls im Jahr 1998 eine starke Verbindung zu einem X-chromosomal gebundenen Erbgang gefunden werden [Xu 1998, Lange 1999, Bochum 2002]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass das Suszeptibilitätsgen HPCX (hereditary prostate cancer, X-linked) von Mutter zu Sohn vererbt wird. Ein Zusammenhang zum Androgenrezeptor, der auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, ist wahrscheinlich. Im Zusammenhang mit Hirn- und/oder Tumoren des Zentralen Nervensystems und Prostatakarzinom forschte *Gibbs* 1999 nach Genen, die in Familien mit Vorkommen von beiden Tumorarten häufig auftreten. Sie wurden fündig auf Chromosom 1p36, dem kurzen Arm von Chromosom 1. In mehreren anderen Studien zum gleichen Thema konnte schließlich festgestellt werden, dass das Gen CAPB (cancer of prostate and brain) bei solchen Familien auftritt, die ein gehäuftes Vorkommen von Prostatakarzinomen (> 5 Betroffene) und ein frühes Erkrankungsalter (< 65 Jahre) aufwiesen. *Berry* gelang es im Jahre 2000 einen weiteren Suszeptibilitätslocus zu beobachten: HPC20 (hereditary prostate cancer 20) auf Chromosom 20q13. Die Kopplungstendenz war am stärksten für Prostatakarzinom-Patienten mit einem durchschnittlichen Diagnosealter größer > 65 Jahren mit weniger als 5 betroffenen Familienmitgliedern und ohne Vater-Sohn-Vererbung. Leider konnte bisher noch kein eindeutiges Suszeptibilitätsgen gefunden werden, mehrere Gene auf diesem Locus scheinen aber interessant zu sein, da sie auch in Prostatakarzinom-Metastasen nachgewiesen werden konnten [Bar-Shira 2002].

Aus dieser großen Anzahl von Studien lässt sich erahnen, wie komplex die Vererbung des Prostatakarzinoms ist. Um zu einheitlichen Ergebnissen zu kommen, muss man die Studienpopulationen streng stratifizieren. Ein Ansatz dafür ist die Stratifizierung nach klinischen Merkmalen.

Betrachtet man die Aggressivität des Prostatakarzinoms, die u. a. mit Hilfe eines hohen Gleason-Scores klassifiziert wurde, so konnte für die Chromosomen 5, 7, 9 und 19 eine Kopplung nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass einige der Loci, die zum Gleason-Score koppelten, nur gering zur allgemeinen Prädisposition zum Prostatakarzinom koppelten, z. B. die Loci auf Chromosom 5 und 19. Das lässt vermuten, dass die Gene, die für die Prädisposition zum Prostatakarzinom verantwortlich sind, sich von den Genen unterscheiden, die die Aggressivität eines schon bestehenden Tumors beeinflussen [Neville 2002 u. 2003, Paiss 2003, Slager 2003, Witte 2000 u. 2003].

Es werden noch weitere Genpolymorphismen für die Entstehung des Prostatakarzinoms in Betracht gezogen, die im Gegensatz zu den seltenen Hochrisikogenen häufiger in der Bevölkerung anzutreffen sind. Diese sind meist Teil des Testosteron- und Androgenmetabolismus, denn das Wachstum der Prostatakarzinom-Zellen wird stark von der Anwesenheit von Testosteron beeinflusst. Gene des Testosteron- und Androgenmetabolismus sind das Androgenrezeptor(AR)-Gen, lokalisiert auf Xq11–12, das Gen für die Steroid-5-alpha-Reduktase Typ II (SRD5A2) auf Chromosom 2p23, das Cytochrom-p450c17alpha(CYP17)-Gen auf 10q24.3 und zwei Gene der HSD3B-Genfamilie (Hydroxy-delta-Steroid-Dehydrogenase, 3-beta and steroid delta isomerase) auf 1p13. Für all diese Gene konnte keine spezifische Mutation in direktem Zusammenhang zum Prostatakarzinom nachgewiesen werden; sie beeinflussen aber möglicherweise die Entstehung des Prostatakarzinoms durch die Produktion von Testosteron [Correa-Cerro 1999, Schaid 2004].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Entstehung des Prostatakarzinoms genetisch von seltenen Hochrisikogenen (Suszeptibilitätsloci) und häufigeren Niedrigrisikogenen (Genpolymorphismen) abhängt, wobei auch populationsspezifische Gegebenheiten eine Rolle in der Entwicklung des Prostatakarzinoms spielen.

Das nationale Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“ der Universitätsklinik Ulm und der urologischen Abteilung der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, hat es sich seit 1994 zur Aufgabe gemacht, eine Datenbank mit Prostatakarzinomfamilien aus ganz Deutschland zu erstellen, um mit deren Hil-

fe Gene zu lokalisieren und zu charakterisieren, die in Deutschland von Bedeutung sind.

In bisher veröffentlichten Studien der Forschungsgruppe zum Thema Genetik des Prostatakarzinoms konnte 1998 von *Berthon* der Nachweis des auf Chromosom 1q42 lokalisierten prädisponierenden Gens „Prostatakarzinom P" erbracht werden, das in Familien mit frühem Diagnosealter eine Rolle zu spielen scheint. Nur wenige Jahre später [Maier 2002] wurde gezeigt, dass das Gen PCTA-1 (prostate carcinoma tumor antigen-1), das innerhalb dieser Region zu finden ist, nicht als klassisches Hochrisikogen für das hereditäre Prostatakarzinom in Deutschland angesehen werden kann, sondern nur eine untergeordnete Rolle spielt, eventuell in der Entwicklung eines sporadischen Prostatakarzinoms. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang von Säure-Basen-Wiederholungen auf dem Androgenrezeptor-Gen [Correa-Cerro 1999]. Hier konnte nachgewiesen werden, dass dies, anders als für die amerikanische Population, nicht als Risikofaktor für die deutsche oder die französische Population herangezogen werden kann, um damit das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms einzuschätzen. Interessante Ergebnisse des Forschungsprojekts sind die Bestätigung des Suszeptibilitätslocus HPCX auf Chromosom Xq27-28 für Prostatakarzinom-Familien mit frühem Diagnosealter [Bochum 2002] sowie die Kopplung zu Chromosom 7q31-33 in Familien mit spätem Diagnosealter, bei denen es sich noch zusätzlich um aggressive Tumoren handelte [Bachmann 2005, Haeusler 2005, Paiss 2003]. Eine genomweite Kopplungsanalyse wurde mit dem Ziel durchgeführt, relevante Suszeptibilitätsgene für die deutsche Bevölkerung aufzudecken, wobei der Nachweis für die Kopplung zu 8p22 in der Nähe des Suszeptilitätsgens MSR1, sowie für 1q, 5q und 15q mit statistisch relevanten NPL-Scores erbracht werden konnte. Allerdings bestätigte die Studie auch die große Heterogenität für Prostatakarzinom-Suszeptibilitätsgene in Deutschland [Maier 2005].

Histologie

(P. Dettmar)

Histologische Klassifikation der Prostatatumoren nach WHO

Die vorliegende Wiedergabe der WHO-Klassifikation [Tabelle 1, Ebele 2004] beschränkt sich auf maligne und potenziell maligne Tumoren in der Prostata.

Tumorgraduierung (Grading)

Beim Grading des Prostatakarzinoms werden in Deutschland drei Systeme angewandt: das Grading nach WHO, das Gleason-Grading-System und das Grading nach der Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom".

WHO-Grading

Die von *Mostofi* 1975 für das Prostatakarzinom getroffene Einteilung in drei Tumorgrade basiert auf den bereits von *Broders* [1926] beschriebenen grundlegenden Erkenntnissen. Diese Einteilung (Tabelle 2) war bis vor wenigen Jahren das am weitesten verbreitete Grading-System in Deutschland.

Gleason-Grading

Die Einteilung nach *Gleason*, benannt nach *Donald F. Gleason* [1960], basiert allein auf der Bewertung der Wachstumsmuster (Pattern) der Prostatakarzinome unter Berücksichtigung unterschiedlicher Karzinomarchitekturen und ohne Berücksichtigung zytologischer Malignitätskriterien. Ein ansteigender Punktwert steht dabei für die zunehmende Abweichung von der originären drüsigen Struktur bzw. die zunehmende Entdifferenzierung. Die Summe aus zwei Punktwerten einer Skala von 1 bis 5 ergibt den sogenannten Gleason-Score des Prostatakarzinoms (z. B. 1 + 1 = 2). Bei unterschiedlichem Wachstumsmuster wird die vorherrschende (prädominante) Form zuerst und an zweiter Stelle ein weiterer vorkommender Strukturtyp mit abweichendem Baumuster bzw. struktureller

Tabelle 1. Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Tumoren der Prostata nach WHO.

Epitheliale Tumoren	Adenokarzinom (azinär) Atrophisch Pseudohyperplastisch Schaumzellig Kolloidal Siegelringzellig Onkozytär Lymphoepitheliomartig Karzinom mit Spindelzelldifferenzierung (Karzinosarkom, sarkomatoides Karzinom) Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) Prostatische intraepitheliale Neoplasie, Grad III, (PIN III) Duktales Adenokarzinom Kribriform Papillär Solid Urotheliales Karzinom Adenosquamöses Karzinom Plattenepithelkarzinom Basalzellkarzinom
Neuroendokrine Tumoren	Endokrine Differenzierung im Adenokarzinom Karzinoidtumor Kleinzelliges Karzinom Paragangliom Neuroblastom
Prostatische Stromatumoren	Stromatumor mit unsicherem malignem Potential Stromasarkom
Mesenchymale Tumoren	Leiomyosarkom Rhabdomyosarkom Chondrosarkom Angiosarkom Malignes fibröses Histiozytom Maligner peripherer Nervenscheidentumor Hämangioperizytom
Hämatolymphatische Tumoren	Lymphom Leukämie
Verschiedene Tumoren	Nephroblastom Rhabdoidtumor Keimzelltumoren Dottersacktumor Seminom Embryonales Karzinom und Teratom Choriokarzinom Klarzelladenokarzinom Melanom

Differenzierung bewertet (z. B. 2 + 3 = 5). Der Gleason-Score ist nunmehr auch das überwiegend benutzte Grading-System in Deutschland. Die pathomorphologische Beurteilung erfolgt häufig jedoch sowohl nach dem WHO- als auch nach dem Gleason-Grading, wobei folgende Analogien bestehen:

Tabelle 2. WHO-Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms.

Tumorgrad	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3–4	Schlecht differenziert oder undifferenziert

- WHO G 1 = Gleason 2–4
- WHO G 2 = Gleason 5–6
- WHO G 3/4 = Gleason 7–10

Grading nach den Empfehlungen des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“

Im deutschsprachigen Raum wurde in der Vergangenheit die Graduierung auch nach den Empfehlungen des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ vorgenommen. Diese Einteilung berücksichtigt in einer Punkteskala sowohl strukturelle Gesichtspunkte (drüsige, kribriforme bzw. solide Karzinomanteile) wie auch zytologische Kriterien (geringe, mäßige und starke Kernanaplasie) und gelangt in Abhängigkeit davon zu einem Malignitätsgrad Ia, b, II a, b und III a, b. Diese weitere Graduierung konnte sich letztlich nicht durchsetzen, was möglicherweise auch an ihrer fehlenden internationalen Vergleichbarkeit gelegen hat.

Potenziell präkanzeröse Epithelveränderungen

Zu den potenziell präkanzerösen Läsionen der Prostata zählen die prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH). Für beide Formen ist nicht geklärt, ob es sich um obligate Präkanzerosen handelt. Beide Läsionen werden aber gehäuft in Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom gefunden.

Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Bostwick und *Brawer* führten 1987 den Begriff der intraepithelialen Neoplasie der Prostata für Areale der Prostata mit Hyperproliferation und Anaplasie der Kerne des Drüsenepithels ein. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden derartige Veränderungen des Prostataepithels unterschiedlich als Dysplasie, Carcinoma in situ, Hyperplasie mit maligner Transformation oder auch intraduktale Neoplasie etc. bezeichnet. Der Begriff PIN setzte sich bei Pathologen und Urologen durch. Die PIN wurde anfänglich in drei Grade – PIN I, II und III – unterschieden. Nach der internationalen Konferenz der American Cancer Society [Drago 1987] wurde die Einteilung in zwei Grade – low grade PIN und high grade PIN (HGPIN) – eingeführt und allgemein akzeptiert. Die low grade PIN gilt als harmloser und nicht reproduzierbarer Befund [Epstein 1995], der vom Pathologen aus diesen Gründen nicht mehr beschrieben werden sollte, wohingegen die HGPIN vielfach als obligate Präkanzerose angesehen wird. Typischerweise treten PIN-Läsionen in der dorso-peripheren Zone der Prostata auf. Die PIN entwickelt sich häufig multifokal in vorbestehenden Drüsen und Gängen.

Histomorphologische Kriterien für die Diagnose einer PIN sind Veränderungen der Architektur des Epithels, die Wachstumsmuster können büschelförmig, flach, kribriform und papillär sein. Zytologisch findet man Kernvergrößerungen und prominente, teils exzentrisch gelegene Nukleolen. Quantitativ wie qualitativ lassen sich diese Kriterien am besten bei einer HGPIN nachvollziehen. Zur Unterscheidung zu einem Karzinom ist es, vor allem in Stanzbiopsien, häufig notwendig, die Basalzelllage der Drüsen immunhistochemisch darzustellen, heutzutage vor allem mit Antikörpern p63 oder sm-Aktin. Im Gegensatz zur PIN fehlt die Basalzellenschicht beim Karzinom komplett.

Atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH)

Für die AAH konnte der Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom nicht so eindeutig wie für die PIN nachgewiesen werden. Sie ist gekennzeichnet durch die Proliferation neu gebildeter kleiner Azini (mikroglanduläre Hyperplasie)

ohne Kernanaplasie. Die AAH findet sich in der Transitional-Zone (T-Zone) und zentralen Zone (Z-Zone), wohingegen die PIN vorwiegend in der peripheren Zone (P-Zone) auftritt. Aus diesen Gründen steht die AAH unter dem Verdacht, eine Präkanzerose des T-Zonen-Karzinoms darzustellen.

Diagnose

(M. Seitz)

Screening und Früherkennung

Grundsätzlich muss zwischen einem Screening und einer Früherkennungsuntersuchung unterschieden werden. Beim Screening handelt es sich um eine Untersuchung von völlig gesunden Personen, bei der Früherkennung (case finding) um eine Untersuchung eines Patienten, z. B. mit Miktionsbeschwerden. Die Untersuchungsmethoden sind dabei unter Umständen die Gleichen.

Um ein Populationsscreening sinnvoll durchführen zu können, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es muss sich um eine epidemiologisch relevante Erkrankung handeln.
- Geeignete Untersuchungsmethoden müssen existieren.
- Die Untersuchungsmethoden müssen eine geringe, vernachlässigbare Morbidität haben.
- Es müssen geeignete Behandlungsmethoden existieren.

All diese Punkte sind für das Prostatakarzinom erfüllt. Der entscheidende Punkt aber ist noch nicht zweifelsfrei bewiesen. Eine frühe Diagnose des Tumors und seine Behandlung muss in einer Reduktion der Mortalität und/oder der tumorbedingten Morbidität resultieren.

Zwar wurde in den USA eine Senkung der Mortalität am Prostatakarzinom beobachtet und diese Senkung könnte auf die weite Verbreitung der PSA-Bestimmung zurückzuführen sein – man wird aber auf die Ergebnisse der randomisierten Screeningstudien aus den USA und aus Europa warten müssen, bevor eine endgültige Aussage zum Nutzen des Screenings möglich sein wird [Bangma 2000, Potosky 2001, Schröder 2003, Crawford 2006].

Gesichert durch Studien ist, dass bei Patienten, bei denen ein PSA basiertes Screening durchführt wurde, das Prostatakarzinom in einem früheren, potenziell kurablen Stadium diagnostiziert wurde. Weiterhin haben Berechnungen gezeigt, dass bei optimierten Screening-Strategien (PSA-Test ab dem 40. Lebensjahr, 2-jährliche Untersuchung, Biopsie ab PSA-Wert 4 ng/ml) 7500 PSA-Teste und 450 Prostatabiopsien notwendig sind, um 3,3 Todesfälle am Karzinom zu verhindern [Ross 2000].

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen erscheint folgendes Vorgehen für Patienten, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom eine therapeutische Konsequenz hat (50–70-Jährige und/oder Lebenserwartung ≥ 10 Jahre), sinnvoll:

Früherkennung jährlich durch DRU und PSA-Serumbestimmung

Absolute Indikation
- Bei suspektem Palpationsbefund: Biopsie
- Bei PSA Werten ≥ 4 ng/ml (Hybritech-Assay) : Biopsie

Relative Indikation
- Bei PSA-Werten < 4 ng/ml mit positiver Familienanamnese eines Prostatakarzinoms und einer PSA-Velocity > 0,75 ng/ml/Jahr oder fPSA < 25 %: Biopsie
- Bei suspektem TRUS-Befund: Biopsie

Dieses Vorgehen ist weit verbreitet und scheint ein Grund dafür zu sein, dass in den letzten Jahren ein Stadienshift zu beobachten ist. So lag der Anteil der Patienten, die bereits bei Diagnosestellung Metastasen aufwiesen in der „Vor-PSA-Ära“ bei 33 %. In den letzten Jahren ist dieser Anteil im Bereich des Tumorzentrums München auf etwa 7 % gesunken. Gleichzeitig ist der Anteil der lokal begrenzten, potenziell kurablen Tumoren (≤ pT2) deutlich gestiegen [Breul 2001, Jhaveri 1999]. Dieser Trend könnte möglicherweise langfristig in eine Senkung der Mortalität übergehen [Gilliland, 1996].

Bei suspektem Tastbefund und PSA-Werten unter 4 ng/l wird in 27 % der Fälle ein Karzinom di-

agnostiziert, ist der DRU-Befund positiv und der PSA-Wert > 4 ng/ml, so steigt die Findungsrate auf über 40 %. Bei einer alleinigen PSA-Erhöhung und negativem Palpationsbefund wird in 36 % ein Karzinom gefunden.

Wie ist das Vorgehen bei negativer Histologie, wann ist eine Rebiopsie indiziert?
Hier liegt keine allgemein akzeptierte Vorgehensweise vor. Einigkeit besteht darüber, dass bei dem Nachweis einer high grade PIN und/oder AAH aufgrund der hohen Koexistenz eines Karzinoms eine sofortige Rebiopsie erfolgen sollte. Auch die Rebiopsie bei hohen PSA-Werten (>10 ng/ml) und/oder hochsuspektem Tastbefund ist wenig umstritten. Problematisch bleibt die Zone der PSA-Werte um 4 ng/ml. Hier kann die Kinetik des PSA-Anstiegs (PSA-Velocity) oder der Anteil des freien PSA eine wertvolle Hilfe zur Entscheidung über eine Rebiopsie geben.

Die Diagnostik des Prostatakarzinoms basiert auf dem Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA), der digitalen rektalen Untersuchung (DRU), dem transrektalen Ultraschall (TRUS) sowie der Prostatabiopsie. Diese Untersuchungen werden zur Früherkennung eingesetzt. Eine Symptomatik des Prostatakarzinoms in Frühstadien ist unbekannt. Miktionsbeschwerden treten erst in lokal fortgeschrittenen Stadien auf und gleichen den Symptomen der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Umgekehrt aber können Miktionsbeschwerden, die durch die BPH ausgelöst werden, die Patienten zum Arzt führen, der dann zusätzlich ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich, aufgrund der fehlenden Symptomatik des Prostatakarzinoms, Patienten mit einer symptomatischen, aber auch asymptomatischen Harnstauungsniere sehr spät als Erstsymptom eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms präsentieren können. Gleiches gilt für ossäre Schmerzen als Ausdruck einer hämatogenen Metastasierung.

Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA ist eine serinspezifische Protease und weist strukturelle Ähnlichkeiten mit den Kallikreinen auf. Seine Expression steht unter der Kontrolle von Androgenen. Es wird fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet und findet sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma (bis zu 3 mg/ml). Aus dem Seminalplasma wurde das PSA zuerst im Jahre 1979 von *Wang* isoliert [Wang 1979]. Mittlerweile ist es zum wichtigsten Marker in der Urologie geworden [De Angelis 2000]. PSA gilt als organspezifischer Marker, nicht als ein reiner Tumormarker, wenngleich das Serum-PSA auch beim Ovarial- und Mammakarzinom nachweisbar sein kann [Kucera 1997]. PSA liegt in freier (fPSA) und gebundener Form (komplexiert an α_1-Chymotrypsin und Makroglobulin) vor. Mit konventionellen Assays wird das freie und das an Chymotrypsin gebundene PSA bestimmt (tPSA). Der Anteil des fPSA lässt sich getrennt messen. Im Serum sind die PSA-Spiegel sowohl bei benignen Prostataerkrankungen (z. B. BPH, Prostatitis) als auch beim Prostatakarzinom erhöht. Nach *Stamey* [Whittemore 1995] ist in der Regel der PSA-Wert beim Karzinom (3 ng/ml Gewebe) höher als bei der BPH (0,3 ng/ml Gewebe). Es ist der empfindlichste Parameter in der Diagnostik des Prostatakarzinoms [Catalona 1994]. Das PSA hat früher häufig verwendete Marker, wie die prostataspezifische saure Phosphatase, verdrängt. Problematisch ist die Definition eines Grenzwertes, um die bestmögliche Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen der Prostata zu ermöglichen. Bei den meisten Testsystemen hat sich ein Wert von 4 ng/ml etabliert, Werte unter 4 ng/ml schließen ein Prostatakarzinom aber nicht aus – ein beträchtlicher Teil der pT2-Tumoren wird bei diesem Cut-off-Wert übersehen. Bei Werten über 10 ng/ml werden nur noch 1/3 der Tumoren in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert [Kleer 1993].

Problematisch ist die Tatsache, dass noch keine internationalen Standards existieren. Verschiedene Testsysteme sind auf dem Markt. Es sollten immer nur Werte, die mit dem gleichen Testsystem bestimmt worden sind, verglichen werden. Der positive prädiktive Wert liegt bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml bei 25–35 %, bei Werten über 10 ng/ml bei 50–80 %. *Cooner* untersuchte die Bedeutung der DRU und des PSA [Cooner 1990] (Tabelle 3):

Zunehmende Bedeutung gewinnen die Tumoren, die weder tast- noch sichtbar sind und die allein durch eine PSA-Erhöhung auffallen und bioptisch gesichert werden (T1c). Wie oben erwähnt, wird generell empfohlen bei Werten oberhalb von 4 ng/ml eine Biopsie durchzuführen. Die Tendenz geht dahin, die Diagnostik auch bei niedrigen PSA-Werten durchzuführen, da so diagnostizierte Karzinome eine ausgezeichnete Prognose aufweisen [Catalona 1997]. Im Bereich unter 4 ng/ml allerdings weist die PSA-Bestimmung eine sehr niedrige Spezifität auf. Dies bedeutet, dass eine Vielzahl von Patienten fälschlicherweise mit der Karzinomdiagnose konfrontiert und biopsiert werden. Hier muss das Ziel die Erhöhung der Spezifität sein. Verschiedene Möglichkeiten stehen zur Verfügung: PSA-Density, PSA-Velocity, PSA-Verdopplungszeit, molekulare Formen des PSA. Der Stellenwert dieser Methoden ist nicht eindeutig geklärt. Am interessantesten erscheint die Bestimmung der verschiedenen molekularen Formen des PSA (z. B. der Anteil des freien PSA) [Lein 2000, Hofer 2000]. Unter Verwendung eines Grenzwertes von 27 % für fPSA im Bereich zwischen 2,6 und 4 ng/ml für tPSA wurden 90 % der tatsächlich vorhandenen Karzinome diagnostiziert, 81 % der Tumoren waren organbegrenzt [Lujan 1999]. Bei tPSA-Werten zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml reduziert die Entscheidung zur Biopsie anhand des fPSA die Anzahl der durchzuführenden Probeentnahmen [Luboldt 2000]. Man muss sich aber auch darüber im Klaren sein, dass – auch bei hohen Grenzwerten von 35 % (eingesparte Biopsien 26/620= 5,9 %) – immer noch einige Karzinome (2/89 = 2,2 %) übersehen werden. Für eine endgültige Empfehlung müssen aber weitere Untersuchungen abgewartet werden. Der PSA-Wert ist derzeitig nur bei Nachweis „suspekter Knoten“ oder einer „deutlichen Prostatavergrößerung“ Bestandteil der GKV-Leistung.

Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Bei der digitalen rektalen Untersuchung sind nur die Karzinome in der äußeren Zone, der sog. periphere Zone der Prostata palpabel. Tumoren in der Prostata sind nach einer Untersuchung von *Spigelman* 1986 ab einem Durchmesser von 7 mm bei der Palpation erfassbar.

Die Prostatakarzinomfindungsrate in einer Screening-Population durch die DRU liegt bei 0,1-4 % der untersuchten Männer [Chodak 1989, Pedersen 1990]. Obwohl der PSA-Wert als die sensitivere Methode in der Früherkennung anzusehen ist, sollte auf die DRU nicht verzichtet werden, da durch die DRU sogenannte PSA-negative Tumoren entdeckt werden können. Insofern lautet die Empfehlung der American Cancer Society, der American Urological Association und des American College of Radiology, jährlich PSA und DRU zur Krebsvorsorgeuntersuchung zu kombinieren. Dennoch sollte man sich im Klaren darüber sein, dass bei der DRU 44–59 % [Chang 1989] der Prostatakarzinome übersehen werden können.

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall wird mit hochauflösenden Sonden im biplanaren oder multiplanaren Verfahren durchgeführt. *Hodge* und Kollegen konnten 1989 zeigen, dass sich Prostatakarzinome, wenngleich diese häufiger ein hypoechogenes Echomuster aufweisen, durchaus iso- oder hypoechogen im Ultraschall darstellen

Tabelle 3. Häufigkeit der Karzinomdiagnose in Abhängigkeit von PSA-Wert, DRU und TRUS.

Befundkonstellation	Karzinomhäufigkeit
DRU positiv, PSA > 10 ng/ml	76 %
DRU positiv, PSA 4,1–10 ng/ml	42,6 %
DRU positiv, PSA < 4 ng/ml	11,7 %
DRU negativ, PSA < 4 ng/ml, TRUS positiv	2,1 %

DRU: Digitale rektale Untersuchung
PSA: Prostataspezifisches Antigen im Serum
TRUS: Transrektale Ultraschalluntersuchung

können. *Ellis* [1994] beziffert die Zahl der isoechogenen Karzinome auf 25 %. Dieser Zusammenhang erklärt die Tatsache, warum die Sensitivität des B-Mode-TRUS zur Detektion des Prostatakarzinoms in der Literatur mit 17–57 % gering eingeschätzt wird. Die Spezifität dieser Untersuchungstechnik ist ebenfalls gering einzustufen und liegt bei 40–63 % [Cornud 1997, Halpern 2000, Wijkstra 2004].

Der transrektale Ultraschall der Prostata ist somit kein geeignetes Instrument als Screeninguntersuchung des Prostatakarzinoms. Daher reduziert sich das Einsatzgebiet des transrektalen Ultraschalls heute auf zwei wesentliche Punkte. Zum einen dient der TRUS dazu, suspekte Läsionen innerhalb der Prostata bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zu identifizieren und damit die Treffgenauigkeit der Prostatabiopsie zu erhöhen. Zum anderen gilt es als Standard und obligat die Prostatabiopsie TRUS gesteuert durchzuführen, um alle relevanten Prostataareale gezielt unter Sicht zu biopsieren [Hodge 1989, Seitz 2007]. Moderne Entwicklungen des Ultraschalls, wie Dopplersonographie und farbcodierte Duplexsonographie, aber auch dreidimensionaler Ultraschall und Ultraschallkontrastmittel haben zwar zu einer Verbesserung dieser Technik geführt, so dass in hochspezialisierten Zentren bei einem selektionierten Patientgut Sensitivitäten und Spezifitäten um 80 % [Sedelaar 2002, Wijkstra 2004] zu erreichen sind. Wegen des hohen Zeitaufwandes und der teuren sowie wenig verbreiteten Technik wird der modifizierte TRUS derzeitig nicht in der Routine empfohlen.

Prostatabiopsie

Die Prostatabiopsie ist indiziert beim Verdachtsfall eines Prostatakarzinoms zur Sicherung der pathologischen Diagnose. Prinzipiell sind zwei Verfahren möglich, die Feinnadel-Aspirationszytologie und die Prostatastanzbiopsie.

Die Aspirationszytologie gilt als sehr sensitives und risikoarmes Verfahren, bedarf allerdings eines sehr erfahrenen Zytologen, um reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Dies dürfte der Hauptgrund sein, weshalb die Aspirationszytologie keine weite Verbreitung erfahren hat [Faul 1991].

Die weiteste Verbreitung erlangte die transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie der Prostata. Hierbei können risikoarm mehrere Stanzzylinder ohne Narkose unter einem antibiotischen Schutz gewonnen werden [Collins 1997]. Ob die transrektale Biopsie der perinealen Biopsie überlegen ist bzw. umgekehrt, wird derzeitig in der neuesten Literatur reevaluiert.

Als allgemein akzeptiertes Verfahren kann heutzutage die Sextantenbiopsie [Hodge 1989, Stamey 1995] angesehen werden. Dabei wird die Prostata in apikale, zentrale und basale Zonen, jeweils für den rechten und linken Prostatalappen (= 6 Teile, daher Sextanten), eingeteilt.

Um eine möglichst hohe Treffwahrscheinlichkeit bei der Biopsie zu erreichen, ist das Wissen um die zonale Anatomie [McNeal 1981] der Prostata unabdingbar. Grundsätzlich wird das fibromuskuläre Stroma im ausschließlich ventralen Prostataanteil, in dem keine Karzinome entstehen, von dem Drüsengewebe abgegrenzt. Das Drüsengewebe wird in die P-Zone und die zentralen Drüsenanteile unterteilt, bestehend aus Z-Zone und T-Zone, aus der sich die benigne Prostatahyperplasie entwickelt. Aus Untersuchungen von *McNeal* [1988] ist bekannt, dass in etwa 80–90 % der Fälle die Karzinome ihren Ausgang von der P-Zone nehmen, während in 10–20 % d. F. das Karzinom auch in den zentralen Drüsenanteilen (Z-Tone, T-Zone) lokalisiert sein kann. Solitäre T-Zonen-Karzinome sind sehr selten und treten lt. Literatur nur in 0,6–4,3 % [Pelzer 2005, Matlaga 2003].

Bezüglich des effektivsten Biopsieschemas kursieren die unterschiedlichsten Strategien und Probenanzahl in der Literatur. Zahlreiche Publikationen konnten demonstrieren, auch durch Computersimulationen an Prostatektomiepräparaten, dass zur Erhöhung der Treffwahrscheinlichkeit eines Karzinoms die klassische Sextantenbiopsie durch zusätzlich lateral gesetzte Proben und ggf. T-Zonen-Proben erweitert werden muss [Chen 1999, Bauer 1999]. Als Erstbiopsie-Schema hat sich die Entnahme von 10-12 Proben inkl. lateraler Proben sowohl in der Praxis als auch in der Klinik durchgesetzt und kann daher empfohlen werden. Bei großen Drüsen

scheint die Sextantenbiopsie eine niedrigere Sensitivität aufzuweisen; so zeigte *Uzzo* 1995, dass bei einem Prostatagewicht unter 50 g die Detektionsrate mittels Sextantenbiopsie bei 38 % lag, wohingegen die Detektionsrate bei Drüsen mit einem Gewicht über 50 g auf 23 % abfiel. Den gleichen Zusammenhang konnten andere [Levine 1998, Applewhite 2002] bestätigen. Konzepte mit höherer Anzahl an Stanzzylindern bei der Erstbiopsie werden propagiert [Eskew 1997, Remzi 2005] und kontrovers diskutiert [Pelzer 2005].

Die Frage nach der Indikation zur Wiederholungsbiopsie ist umstritten und ein Standard ist in Deutschland nicht etabliert. In Biopsieserien zeigte sich, dass in einer Früherkennungspopulation nach der ersten Biopsie mit einer Findungsrate von 22 % in einer Zweitbiopsie immerhin noch 10 % Prostatakarzinome entdeckt werden, in der dritten Biopsie 5 % und in der vierten Biopsie etwa 4 % [Djavan 2001]. Nach *Roehl* [2002] werden mit drei Prostatabiopsien mit erweitertem Schema (siehe oben) 90–97 % der Prostatakarzinome erfasst. Gleichzeitig findet sich in einer zweiten Biopsieserie nach der Diagnose einer isolierten High grade PIN der Prostata in 17–79 % der Patienten ein Karzinom [Shepherd 1996, Aboseif 1995, Schlesinger 2005, Weinstein 1993]. Gleiches wird auch für die AAH von *O'Dowd* [2000] an über 1300 Patienten beschrieben, der bei der Rebiopsie in 49 % d. F. ein Karzinom findet. Bei der Rebiopsie der Prostata wird empfohlen neben der erweiterten Sextantenbiopsie der peripheren Zone der Prostata zusätzlich gezielte Biopsie der Transitionalzone vorzunehmen. *Keetch* und *Catalona* [1995] zeigten eine zusätzliche Findungsrate von Karzinomen (etwa 10 %) bei zusätzlichen Stanzzylindern aus der T-Zone bei der Rebiopsie.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die transrektale, sonographisch kontrollierte, systematische erweiterte Sextantenbiopsie der Prostata zur Diagnostik des Prostatakarzinoms die am breitesten akzeptierte Methode darstellt, insbesondere auch, da eine systematische Sextantenbiopsie als Prognosekriterium für mögliche kurative Therapieansätze notwendig ist. Die Prostatabiopsie ist das einzige Verfahren ein Prostatakarzinom zu beweisen, sie sollte bei niedriger Morbidität großzügig eingesetzt werden. Eine unmittelbare Rebiopsie ist notwendig bei der Diagnose einer high grade PIN und bei der Diagnose einer atypischen adenomatösen Hyperplasie. Mehrfache Wiederholungsbiopsien bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms erhöhen die Findungsrate zusätzlich. Der skizzierte Algorithmus (Abbildung 1) soll als Entscheidungshilfe bei negativer Erstbiopsie dienen [Seitz 2008].

Stadieneinteilung

(H. van Randenborgh, M. Seitz)

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation in der zuletzt geänderten Version der UICC von 2002, gültig ab 1.1.2003 (Tabelle 4). Die klinische und pathologische T-Klassifikation unterscheidet sich nur durch den Umstand, dass eine pT1c-Kategorie nicht existiert, da es sich hierbei um eine rein klinische Einteilung handelt. In diesem Sinne werden klinisch inapparente Tumoren, die bei der Nadelbiopsie, z. B. aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes gefunden wurden, als cT1c-Tumoren klassifiziert. Unter regionären Lymphknotenmetastasen versteht man die pelvinen Lymphknoten des kleinen Beckens unterhalb der Bifurkation der Aa. iliacae communes. Vorwiegend im angloamerikanischen Bereich werden häufig die Klassifikationssysteme der AJCC (American Joint Committee on Cancer, siehe Tabelle 5) bzw. die Jewett-Klassifikation (Tabelle 4) verwendet.

Staginguntersuchungen

(M. Seitz)

Zu den primären Staginguntersuchungen des Prostatakarzinoms zählen die DRU, der PSA-Wert, der TRUS, das Knochenszintigramm und die Computertomographie (CT). Diagnostische Verfahren, wie die Kernspintomographie (MRT), insbesondere die endorektale Kernspintomographie, können in ausgewählten Fällen die Staginguntersuchungen ergänzen. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Kombination mit einem Computertomographen (PET/CT) stellen bisher nicht validierte Untersuchungsmodalitäten in Erprobung dar und sollten daher nur

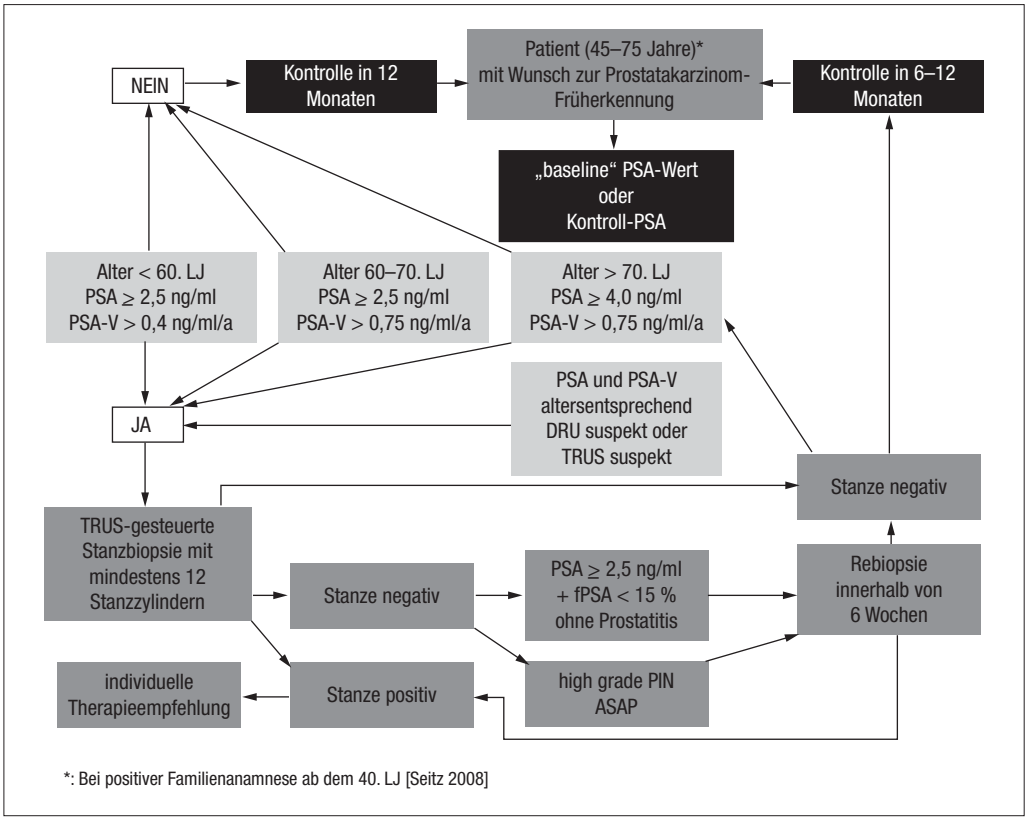


Abbildung 1. Rebiopsie-Algorithmus.

im Rahmen klinischer Studien angeboten werden. Gleiches gilt für die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS).

T-Staging

Bei der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung ist die Frage zu beantworten, ob ein lokal weit fortgeschrittenes Tumorstadium (T4) vorliegt und damit eine lokale, kurative Therapiemaßnahme nicht mehr sinnvoll ist. Des Weiteren ergibt sich die Frage nach der Kapselpenetration durch den Tumor. Die Heilungsrate bei Patienten mit Tumoren, die bereits die Kapsel durchbrochen haben (T3), ist schlechter als bei denjenigen, deren Tumor auf die Prostata (T2) beschränkt ist [Epstein, 1993].

Folgende Untersuchungsmethoden stehen zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums zur Verfügung.

Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Bei der digitalen rektalen Untersuchung werden durch den tastenden Finger folgende Parameter beurteilt: 1. Größe der Prostata, 2. Abgrenzbarkeit, 3. Konsistenz, 4. Größe, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata und 5. die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut. Eine sichere Unterscheidung der tastbaren Tumoren (≥ T2a) in die Tumorstadien T2, T3 oder T4 ist mithilfe der DRU nicht möglich, so liegt die Under-Staging-Rate bei bis zu 60 % [Breul, 1991].

Tabelle 4. TNM-Klassifikation (UICC 2002) und Jewett-Klassifikation des Prostatakarzinoms.

TNM-Klassifikation	Jewett-Klassifikation (USA)	Beschreibung
T – Primärtumor		
TX		Primärtumor nicht bestimmbar
T0	A0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1		Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, nicht durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a	A1	Inzidenteller Tumor: Histologisch in 5 % oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
T1b	A2	Inzidenteller Tumor: Histologisch in mehr als 5 % des Resektionsgewebes nachweisbar
T1c	B0	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie, z. B. bei erhöhtem PSA-Wert
T2		Tumor beschränkt auf die Prostata
T2a	B1	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50 %
T2b	B2	Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50 %
T2c	B3	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3		Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	C1	Extrakapsulärer Tumor
T3b	C2	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4	C3	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	D1	Regionärer Lymphknotenbefall
M – Fernmetastasen		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	D2	Fernmetastasen
M1a		Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b		Knochenmetastasen
M1c		Andere Manifestationen

Tabelle 5. Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Stadium nach AJCC	T	N	M	G
Stadium 0	1a	0	0	1
Stadium I	1a	0	0	2–3
	1b	0	0	jedes G
	1c	0	0	jedes G
Stadium II	2	0	0	jedes G
Stadium III	3	0	0	jedes G
Stadium IV	4	0	0	jedes G
	jedes T	1–3	0	jedes G
	jedes T	jedes N	1	jedes G

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Beurteilt werden bei der transrektalen Sonographie: 1. Die Größe, Form und Lage der Drüse, 2. Echoinhomogenitäten der zonalen Anteile der Prostata, 3. die Außenkontur (Kapsel) der Prostata, welche sich als schmale, kontinuierliche Echolinie von der Umgebung abgrenzt, sowie 4. die angrenzenden Strukturen, z. B. Samenblasen, neurovaskuläre Bündel und Rektumschleimhaut.

Prostatakarzinome stellen sich in der Mehrzahl der Fälle (60–70 %) als echoarme Areale dar, wohingegen bis zu 20–30 % der Karzinome der peripheren Zone ein gleiches Echomuster wie das umgebende Prostatagewebe aufweisen können [Devonec 1990]. Für die Stadieneinteilung ist eine Beurteilung des kapselüberschreitenden Wachstums, der Infiltration des periprostatischen Fettgewebes, der Samenblaseninfiltration, der Invasion des Blasenhalses und der Infiltration des Rektums von Bedeutung. Allerdings erlaubt auch der TRUS keine sichere Beurteilung des endgültigen pathohistologischen Befundes. So konnten *Rørvik* und Mitarbeiter [1994] für die Kapselpenetration eine Sensitivität von 63 % und eine Spezifität von 78 % und für die Samenblaseninfiltration eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 81 % nachweisen. 3D-TRUS, Power-Doppler-TRUS und kontrastmittelverstärkter TRUS haben zu keiner wesentlichen Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Detektion oder bei der Diskriminierung zwischen T2- und T3-Prostatakarzinomen geführt [Roscigno 2004].

Computertomographie (CT)

In der Computertomographie unterscheidet sich normales und malignes Gewebe der Prostata hinsichtlich der Dichtewerte nicht (35–40 HE). Auch durch eine intravenöse Kontrastmittelapplikation ist keine bessere Unterscheidungsmöglichkeit erzielbar. Allenfalls ein weit organüberschreitendes Wachstum ist in der CT nachweisbar. Ein verstrichener Samenblasenwinkel deutet auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Insgesamt erscheint die Sensitivität und Spezifität der CT zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums unzureichend und erbringt keinen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber der DRU und TRUS-Untersuchung. Für die Diagnostik des auf das Organ begrenzten Prostatakarzinoms spielt die CT keine Rolle, sie kann aber vor geplanter Strahlentherapie der Prostata im Rahmen der Bestrahlungsplanung notwendig sein [Oyen 1994].

Magnetresonanztomographie (MRT)

T2-gewichtete MR-Bilder sind hervorragend geeignet, um das Prostatagewebe sowie die interne Architektur der Prostata mit ihrer zonalen Einteilung zu beurteilen. Die Kapsel stellt sich als eine dunkle, schmale, zirkumferente Bande dar, die im basalen und apikalen Bereich vom neurovaskulären Bündel penetriert wird. Die normale, gesunde P-Zone zeigt sich homogen hyperintens und lässt sich vom zentralen Drüsenanteil (T-Zone, Z-Zone) von der ebenfalls dunklen Pseudokapsel abgrenzen. Das ventral gelegene fibromuskuläre Stromagewebe stellt sich mit geringer Signalintensität dar. In T1-gewichteten Bildern können Einblutungen (z. B. nach Biopsie), Lymphknoten- und Knochenmetastasen beurteilt werden [Seitz 2006] und nach intravenöser Applikation von Gadolinium-DTPA können mit der sog. dynamischen kontrastverstärkten MRT (DCE-MRI) Tumorareale vom Normalgewebe unterschieden werden [Schlemmer 2004].

Ältere Studien zur Evaluierung der MRT wurden mit der sog. Beckenoberflächen-Spule durchgeführt. Hier konnten Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Detektion von Prostatakarzinomen von 75–87 % und 88–90 % an einer kleinen Patientenkohorte erreicht werden, wenngleich eine Diskriminierung zwischen T2- und T3-Tumoren kaum möglich war [Heuck 2003]. Mit der Einführung der Endorektal-Spule werden in einer Meta-Analyse von *Engelbrecht* [2002] Sensitivitäten und Spezifitäten zur Detektion des Prostatakarzinoms zwischen 80–95 % und 82–93 % berichtet mit Treffgenauigkeiten bezüglich einer Kapselpenetration von 82-88 % [Heuck 2003, Engelbrecht 2002, Seitz 2006]. Es ist zu beachten, dass eine Biopsie durch Einblutung zu Artefakten führt, so dass eine MRT erst etwa 6 Wochen nach erfolgter Biopsie durchgeführt werden sollte.

Obwohl mithilfe der MRT eine Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung möglich ist, bietet sie

im Vergleich zur DRU und TRUS keine wesentlichen Vorteile, so dass unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Nutzen-Relation die MRT bei der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms in der Regel nur bei differenzierter Fragestellung notwendig wird.

Prostataspezifisches Antigen

Die Bestimmung des Tumormarkers PSA hat sich in der Diagnostik und Tumornachsorge des Prostatakarzinoms als unverzichtbar erwiesen [Partin 1990]. Verschiedene Untersuchungen haben eine Korrelation der PSA-Werte mit dem klinischen und pathologischen Tumorstadium nachgewiesen [Kleer 1993]. Diese Korrelation gilt für ein großes Patientenkollektiv, beim individuellen Patienten ist aber ein exaktes Festlegen des Stadiums aufgrund des großen Überlappungsbereiches der Werte nicht möglich.

N-Staging

Vor kurativer Therapie des Prostatakarzinoms ist eine Beurteilung des Lymphknotenstatus notwendig, um eine systemische Ausbreitung der Erkrankung auszuschließen. Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom finden sich neben der präsakralen und periprostatischen Region in erster Linie medial der Linie der Vena iliaca externa bis unterhalb des Nervus obturatorius. Nach kranial wird dieses Gebiet durch die Bifurkation der Arteria iliaca interna und externa und nach distal durch den Femoralkanal begrenzt [Weingärtner 1996].

Auch hier ist eine klinische oder bildgebende Beurteilung äußerst schwierig und es ergibt sich ein erhebliches Under-Staging im Vergleich zu den tatsächlichen histopathologischen Befunden. Aus diesem Grund liefert allein die Staginglymphadenektomie zuverlässige Befunde. Allerdings lässt sich durch eine Kombination von verschiedenen Untersuchungsparametern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen abschätzen, so dass unter Umständen auf eine operative Sicherung des Lymphknotenbefalls verzichtet werden kann [Conrad 2000].

Sonographie

Die Sonographie ist nicht in der Lage, Lymphknoten in der oben beschriebenen Region darzustellen und besitzt daher keine Bedeutung in der Beurteilung des Lymphknotenstatus beim Prostatakarzinom.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Hinsichtlich des Kontrastes und des Signals in der CT und der MRT unterscheiden sich tumorbefallene Lymphknoten nicht von normalen oder entzündlich veränderten Lymphknoten, deswegen werden Lymphknoten aufgrund ihrer Vergrößerung ab einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm als metastatisch bewertet. Falsch positive Befunde sind häufig. Tumorbefallene Lymphknoten von weniger als etwa 1,5 cm können weder durch die CT noch durch die MRT erfasst werden. Wegen der geringen Sensitivität zwischen 28–45 % erscheinen beide Verfahren zur Beurteilung des Lymphknotenstatus beim Prostatakarzinom nicht geeignet. Im asymptomatischen Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und einem Serum-PSA-Wert von weniger als 20 ng/ml liegt die Wahrscheinlichkeit im CT eine Lk-Metastase aufzudecken bei etwa 1 % [Huncharek 1996].

Prostataspezifisches Antigen

Wie schon für die lokale Tumorausdehnung gezeigt, korreliert der PSA-Spiegel auch mit dem Vorhandensein von befallenen Lymphknoten. Die PSA-Werte im Stadium pN1 unterscheiden sich nicht signifikant von denen im Stadium pN0. Dies beruht auf der Tatsache, dass im Stadium pN1 in der Mehrzahl der Fälle meist nur mikroskopisch nachweisbare Metastasen in einem oder nur wenigen Lymphknoten vorliegen.

Staginglymphadenektomie

Die einzig verlässliche Methode den Lymphknotenstatus zu erfassen, ist die pelvine Lymphadenektomie, welche offen chirurgisch oder laparoskopisch ausgeführt werden kann. Unter bestimmten Umständen erscheint es möglich auf eine Staginglymphadenektomie vor geplanter

kurativer Therapie des Prostatakarzinoms zu verzichten. So wird in den Leitlinien [Aus, 2005] der European Association of Urology (EAU) festgehalten, dass das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung unter 10 % liegt, wenn Patienten an einem T2-Tumor erkrankt sind, der PSA-Wert unter 20 ng/ml liegt und der Gleason-Score ≤ 6 bestimmt wurde. Gerade der genannte PSA-Grenzwert (< 20 ng/ml) bietet Diskussionsgrundlage, da die Evaluierung des Lymphknotenstatus auf der Grundlage einer regionalen pelvinen Lymphadenektomie erfolgt. *Burkhard* [2002] beschreibt für die ausgedehnte Lymphadenektomie bei der oben genannten Befundkonstellation eine Lk-Metastasierungsrate von 24 %, so dass bisher die Notwendigkeit zur Ausdehnung der Lymphadenektomie noch nicht geklärt ist.

M-Staging

Knochenszintigramm

Ziel dieses Untersuchungsverfahren ist die Erfassung von Knochenumbauprozessen und somit die Erkennung von Knochenmetastasen. In der Regel werden 99mTc markierte Bisphosphonate eingesetzt, welche eine hohe Knochenaffinität besitzen. 2–3 Stunden nach Injektion von 400–700 Mbq wird eine statische Szintigraphie mit der Gammakamera angefertigt. Zu besonders hohen Mehranreicherungen führen Knochentumoren und osteoplastische Metastasen, Frakturen, entzündliche Knochenprozesse, Arthrosen im Reizzustand und seltenere Erkrankungen des Knochens, wie z. B. M. Paget und primärer Hyperparathyreoidismus. Minderanreicherungen finden sich bei rein osteolytischen Veränderungen, verursacht z. B. durch Metastasen bzw. Knochennekrosen. Insgesamt gilt heutzutage die Knochenszintigraphie als die sensitivste Methode zur Entdeckung von Knochenmetastasen, wenn auch diese Methode nicht metastasenspezifisch ist und somit suspekte Mehranreicherungen im Skelett radiologisch gesichert werden müssen, um falsch positive Ergebnisse auszuschließen.

Weiterführende konventionelle radiologische Untersuchungen liefern zusätzliche Informationen über die Stabilität des betroffenen Knochens. Dies hat beträchtliche therapeutische Konsequenzen (Strahlentherapie oder Operation). Daher sollten bei szintigraphisch nachgewiesener Metastasierung gezielte Aufnahmen der betroffenen Regionen vorgenommen werden.

Computertomographie

Die CT hat für das Staging von Fernmetastasen (v. a. extralokoregionäre Lk, Lunge, Leber, Gehirn und Haut) eine untergeordnete Rolle und sollte nur eingesetzt werden, wenn Beschwerden bzw. Symptome dies erfordern. Osteoplastische und osteolytische Prozesse am Knochen können durch diese Untersuchungstechnik zwar erfasst werden, aber aufgrund der hohen Sensitivität der Knochenszintigraphie und dem Erfassen des gesamten Skelettsystems in einer Untersuchung, erbringt die CT keinen zusätzlichen Nutzen.

Magnetresonanztomographie

Die MRT findet ähnlich der CT keinen Einsatz beim Staging von Fernmetastasen beim Prostatakarzinom. Da die Sensitivität der Erfassung von metastatischen Prozessen im Knochen durch eine optimale Darstellung des Knochenmarkraums bei der MRT jedoch höher ist als bei der CT, kann es notwendig sein, bei einer Mehranreicherung im Skelettszintigramm, welche in der konventionellen Röntgendiagnostik noch nicht erfasst werden kann, ein MRT zur Klärung der Ursache der Mehranreicherung durchzuführen. Dies ist jedoch nur für Spezialindikationen notwendig und heutzutage kein Routinevorgehen.

Prostataspezifisches Antigen

Chybrowski und Mitarbeiter [1991] untersuchten 521 Patienten mit unbehandeltem Prostatakarzinom mittels Knochenszintigraphie und PSA-Bestimmung. Auf der Basis eines logistischen Regressionsmodell konnte eine Wahrscheinlichkeitsanalyse für das Vorliegen von Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Wert durchgeführt werden. Aufgrund dieser Untersuchungen liegt die Wahrscheinlichkeit für ein positives Knochenszintigramm bei einem PSA von 40 ng/ml bei etwa 20 %, bei einem PSA

von 80 ng/ml bei 40 %, bei einem PSA von 300 ng/ml über 80 %. *Oesterling* und Mitarbeiter [1993] fanden bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten zwischen 0 und 4 ng/ml keine Knochenmetastasen, zwischen 4 und 15 ng/ml in 0,8 % und zwischen 15 und 20 ng/ml in 2,6 % der Fälle ein positives Knochenszintigramm.

Aufgrund dieser Untersuchungen erscheint es möglich, über die Notwendigkeit der Anfertigung eines Knochenszintigrammes in Abhängigkeit von dem PSA-Wert zu entscheiden. Beim symptomfreien Patienten mit einem PSA-Wert unter 20 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Knochenmetastasen sehr gering, so dass auf ein Knochenszintigramm verzichtet werden kann.

Alkalische Phosphatase

Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms sind in der Mehrzahl der Fälle osteoplastische Metastasen [Desoize, 1991]. Aus diesem Grund können Marker für die Osteoblastenaktivität, ähnlich dem Knochenszintigramm, ein diagnostisches Kriterium für das Vorliegen von Metastasen sein. Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, welches in hoher Konzentration im Osteoblasten und Chondroblasten gefunden werden kann, und eine Erhöhung dieses Enzyms im Serum ist hinweisend auf das Vorliegen von ossären Metastasen. Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität dieses Serummarkers zwischen 64 und 94 % liegt, bei jedoch einer korrespondierenden Spezifität von 88 % bzw. 50 % [Merrick 1985, Cowan 1973].

Die niedrige Spezifität erklärt sich durch das Vorkommen der AP in anderen Organen wie Leber, Gallengangssystem und Dünndarmschleimhaut. Allerdings lassen sich Isoenzyme der AP unterscheiden, unter anderem die knochenspezifische AP (Ostase), die eine Erhöhung der Spezifität versprechen. *Cooper* und Mitarbeiter [1994] beschrieben eine Sensitivität für die knochenspezifische AP von 86 % bei einer Spezifität von 94 %. Im Patientengut der urologischen Klinik der TUM jedoch lag die Sensitivität nur bei 70 % bei einer ebenfalls niedrigeren Spezifität von 90 %. Mit diesen Ergebnissen kann auch die knochenspezifische AP, die zwar ein knochenspezifisches Isoenzym, aber kein tumorspezifisches Isoenzym darstellt, im individuellen Fall nicht zum präoperativen Staging eingesetzt werden, da die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse zu hoch ist, und somit fälschlicherweise Patienten einer kurativen Therapieform zugeführt werden würden, ohne davon zu profitieren.

Molekulares/metabolisches Imaging

Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist ein weiteres, auf der Kernspinresonanz basiertes Verfahren, mit dem in begrenztem Maße biochemische Beobachtungen in einem Volumenelement durchgeführt werden können. Dabei können unterschiedliche Metaboliten aufgrund ihrer chemischen Verschiebung (Chemical-Shift-Effekt) identifiziert und quantifiziert werden. Bei der MRS der Prostata spielen vor allem Kreatin, Cholin und Zitrat eine entscheidende Rolle. Wenn das Verhältnis diese drei Metaboliten (r= (Cholin + Kreatin)/Zitrat) über dem Cut-off-Wert von > 0,5 liegt, ist das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms sehr wahrscheinlich [Mueller-Lisse 2003].

Wang [2004] konnte zeigen, dass MRT und MRS in Kombination signifikant besser eine T3-Situation vorhersagen können als auf klinische Parameter basierende Nomogramme. Eine andere Studie evaluierte positive Vorhersagewerte von 90 % und negative Vorhersagewerte von 80 % für das Vorliegen bzw. Fehlen eines Prostatakarzinoms [Scheidler 1999]. Aktuelle Publikationen sprechen von einer deutlichen Verbesserung der Trefferquoten der Rebiospie bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten und mehrfach vorangegangener negativer Prostatastanzbiopsie [Amsellem-Ouazana 2005].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die MRT/MRS ein bildgebendes Verfahren mit exzellenter räumlicher Auflösung darstellt und durch die Möglichkeit, metabolische Veränderungen zu lokalisieren, jede andere derzeitig zur Verfügung stehende Bildgebung übertrifft. Da es sich aber um eine Methode in Erprobung handelt, müssen weitere, prospektiv randomisierte, multizentrische Studien die Wertigkeit dieser Bildgebungsmodalität bestätigen. In der

klinischen Routine hat die MRT/MRS noch keinen Stellenwert und sollte allenfalls bei ausgewählten Fällen zur Unterstützung von Therapiestrategien (z. B. Therapieversagen bei Z. n. Kryo- oder HIFU-Therapie, Strahlentherapie; Z. n. mehrfach negativer Biopsie und persistierender PSA-Erhöhung).

Positronen-Emissions-Tomographie (PET und PET/CT)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt. Grundlage der PET ist die Darstellung der Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus. Dabei werden die Struktur, vor allem aber biochemische und physiologische Vorgänge abgebildet (funktionelle Bildgebung). Im Gegensatz zur herkömmlichen Szintigraphie verwendet die PET Radiopharmaka (z. B. 18F-FDG, 11C-Cholin, 18F-Cholin, 11C-Azetat), die Positronen emittieren.

Mittlerweile werden die meisten PET-Untersuchungen mit einem CT kombiniert (PET/CT-Scanner). So können morphologische Veränderungen (CT) und pathologische Stoffwechselprozesse simultan, aber getrennt voneinander bildgebend aufgezeichnet und später mit einer Software fusioniert werden.

Die PET/CT unter Verwendung von 18F-Fluordeoxyglucose (FDG) wird bereits bei einer Vielzahl von Tumoren eingesetzt. Obwohl der 18F-FDG-Uptake mit dem Gleason-Score, dem PSA sowie der PSA-Velocity zu korrelieren scheint, besitzt dieser Radiotracer nur eine eingeschränkte Eignung zur Prostatakarzinomdiagnostik [Effert 1996]. Aufgrund des nur gering gesteigerten Glukosemetabolismus und der langsamen Proliferationsrate der Prostatakarzinome werden andere Radiotracer wie das 18F-Cholin, 11C-Cholin und 11C-Azetat verwendet. Ein Vergleich von Azetat und Cholin in der Diagnostik des metastasierten Prostatakarzinoms [Kotzerke 2003] zeigt eine ebenbürtige Eignung.

Der Nutzen des Cholin-PET/CT bei der Primärdiagnostik wird kontrovers diskutiert. Während in einer frühen Arbeit [de Jong 2002] die Sensitivität auf 96 % und die Spezifität auf 100 % geschätzt wird, zeigen andere Arbeiten [Scher 2007, Seitz 2006] Sensitivitäten von 86–88 % bei Spezifitäten von 58–62 %. Bei der Detektion von Lk-Metastasen zeigt die Cholin-PET/CT eine Sensitivität von 80 %, eine Spezifität von 96 % und eine Genauigkeit von 86 % [de Jong 2003]. *Scher* [2007] bestätigt in seiner Arbeit die Sensitivität bei 82 % und hatte keine falsch positive Befunde.

An einer kleinen Serie von Patienten scheint die 11C-Cholin PET/CT dem Skelettszintigramm überlegen zu sein, ohne dass aus dem Zugewinn an Information ein klinischer Benefit zu ziehen wäre [Seitz 2004]. Auch scheint bei Patienten nach mehrfach negativer Prostatastanzbiopsie durch Befunde aus dem PET/CT eine gezielte Biopsie möglich zu sein. So konnte an einer Serie von 40 Patienten die Trefferquote für ein Prostatakarzinom von 27 % auf 44 % gesteigert werden [Seitz 2004].

Zusammenfassend kann für die PET/CT beim Prostatakarzinom folgendes festgehalten werden. Zum einen scheinen 11C-Cholin, 18F-Cholin und 11C-Azetat ebenbürtig und dem 18F-FDG überlegen zu sein. Zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ist es dem MRT/MRS vermutlich unterlegen, während bei der Lk-Diagnostik die Stärke der PET/CT zu liegen scheint. Aufgrund der Datenlage mit kleinen Patientenkohorten und dem Fehlen einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie kann bisher die PET/CT bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms nicht empfohlen werden.

Nomogramme

Partin-Tafeln

Die Partin-Tabellen geben die statistische Wahrscheinlichkeit und damit nur einen Anhaltspunkt für ein organbegrenztes Tumorstadium und für eine Lymphknotenmetastasierung. Dabei fließen der präoperative PSA-Wert, der Gleason-Score sowie das klinische Tumorstadium durch die DRU in die Berechnungen ein [Partin 1997]. Patienten mit einem organbegrenzten Tumorstadium haben eine circa 90-prozentige Wahrscheinlichkeit durch eine radikale Prostatektomie geheilt zu werden, Patienten mit

Lymphknotenmetastasen hingegen profitieren kaum von einer operativen Therapie. Somit stellt das durch die Partin-Tafeln vorhergesagte Tumorstadium ein wichtiges Surrogat für die Heilungsaussichten der operativen Therapie dar. Die Partin-Tafeln beruhen auf Ergebnissen einer multizentrischen US-amerikanischen Datenbank mit mehr als 4000 Patienten. Der Nachteil der Partin-Tafeln liegt darin begründet, dass nur Surrogate der Heilung und nicht die Wahrscheinlichkeit der Heilungsaussicht selbst vorhergesagt werden.

Kattan-Nomogramme

Die Wahrscheinlichkeit der Heilungsaussicht bzw. des rezidivfreien Überlebens ist die Domäne der Kattan-Nomogramme [Kattan 1998]. Mit dem PSA-Wert, dem klinischen Stadium und dem Differenzierungsgrad in der Biopsie werden präoperative Befunde zur Vorhersage des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens nach der Operation genutzt. In einer multizentrischen Validierungsstudie mit mehr als 6 000 Patienten wurde eine hohe prädiktive Genauigkeit dieses Nomogramms dokumentiert [Graefen 2002]. Mittlerweile wurden auch Nomogramme zur Prognoseeinschätzung nach perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie publiziert. Somit stehen heute dem Patienten und Therapeuten statistische Modelle zur Verfügung, durch die bereits prätherapeutisch die Effektivität der einzelnen Therapiemodalitäten abgeschätzt werden kann. Einschränkend muss betont werden, dass Nomogramme zur Strahlentherapie und Brachytherapie bislang nicht so intensiv validiert wurden wie Nomogramme zur operativen Therapie. Dies sollte hinsichtlich der prognostizierten Wahrscheinlichkeiten berücksichtigt werden.

Im Internet sind solche Prognoseabschätzungen durch die einfache Eingabe der präoperativen Befunde kostenfrei verfügbar (www.nomograms.org).

Therapie

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Radikale Prostatektomie *(R. Paul)*

Indikation der radikalen Prostatektomie

Die Indikation zur radikalen Prostatektomie (RP) ist bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren gegeben. An dieser seit längerer Zeit bestehenden Empfehlung hat sich auch heute nichts geändert. Sofern seitens des Patienten keine Kontraindikationen gegen eine operative Therapie und das Narkoserisiko sprechen, ist die radikale Prostatektomie als Therapieverfahren der ersten Wahl zu bezeichnen.

Gründe, die für eine operative Therapie in diesem Stadium sprechen, liegen auf der Hand. Die radikale Prostatektomie erlaubt die höchste lokale Tumorkontrolle (siehe unten, onkologische Ergebnisse), mit der radikalen Prostatektomie erhalten wir ein exaktes Staging (pathologische Klassifikation); dies räumt die Unsicherheiten der klinischen Staginguntersuchungen aus. Für viele Patienten stellt es einen psychologischen Vorteil dar, zu wissen, dass der Tumor entfernt wurde. Ein weiterer Vorteil gegenüber der Radiotherapie besteht in dem besseren Ansprechen von Therapieformen in dem Falle eines Tumorrezidives. So scheint die Chemotherapie in Patienten nach radikaler Prostatektomie besser und länger anzusprechen als nach Radiotherapie in kurativer Absicht. Die mögliche Erklärung liegt in der Entfernung des Primärtumors. Diese Daten wurden gewonnen aus groß angelegten Therapiestudien, z. B. im Rahmen der Zulassungsstudien für Docetaxel in der Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. Diese Erkenntnisse bedürfen noch einer exakten wissenschaftlichen Überprüfung, es könnte sich auch um eine Imbalance bei der Patientenauswahl handeln; da dieser Effekt aber bei verschiedenen Studien aufzuzeigen ist, scheint der Entfernung des Primärtumors auch beim Prostatakarzinom eine große Bedeutung zuzukommen.

In Anbetracht der deutlich gesunkenen Morbidität der radikalen Prostatektomie kann die Indikation unter Umständen auch bei älteren Patienten gegeben sein. Neuere Berichte haben selbst die Auswirkungen der radikalen Prostatektomie beim 80-Jährigen beschrieben. Auch wenn das Resumee des Autors zeigt, dass es eine machbare und komplikationsarme Operation auch im hohen Alter darstellt, so sollte aufgrund der höheren Inkontinenzraten im Alter die radikale Operation nur in individuellen Fällen in Betracht gezogen werden und nicht die Regel darstellen [Thompson 2006].

Operationsverfahren der radikalen Prostatektomie

Das Standardverfahren der radikalen Prostatektomie wird derzeit vorwiegend in drei Varianten weltweit angeboten. Am weitesten verbreitet ist der retropubische Zugang (RRP), gefolgt von der ursprünglichen Variante, der radikalen perinealen Prostatektomie (RPP). Ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle für den einen oder den anderen Zugang lässt sich aus der Literatur nicht ableiten. Die Morbidiät der RPP hinsichtlich postoperativer Rekonvaleszenz und intraoperativem Blutverlust scheint geringer zu sein [Frazier 1992]. Bei der RRP ergibt sich die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie, auch wenn dies für den sehr erfahrenen Chirurgen auch von einem perinealen Zugang machbar erscheint [Keller 2006]. Auch erscheint die Chance auf eine Schonung der Nervi erigentes eher gegeben zu sein.

Unter bestimmten Umständen kann auf eine pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden. Liegt der PSA-Wert unter 10 ng/ml und findet sich kein einfacher Gleason-Grad 4 in der Biopsie, so ist die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen sehr gering, allerdings nicht gleich Null [Parra 1996]. Den Überlegungen zum Verzicht auf eine Lymphadenektomie stehen Bestrebungen zur Ausweitung der Lymphknotendissektion gegenüber [Weingärtner 1996]. Eine abschließende Beurteilung ist derzeit nicht möglich. Interessant erscheinen Versuche mittels radioaktiver Markierung des Sentinel-Lymphknotens die für die Drainage der Prostata relevanten Lymphknotenstationen zu identifizieren [Wawroschek 2001] um eine gezielter Operation durchführen zu können (siehe auch Kapitel Staginglymphadenektomie).

Zunehmendes Interesse hat in letzter Zeit die laparoskopische radikale Prostatektomie erfahren. Besonderes bemerkenswert ist die geringe Morbidität in geübten Händen und der kurze Krankenhausaufenthalt der Patienten. Demgegenüber steht die Lernkurve dieser Operation. Nicht endgültig geklärt ist der Stellenwert dieser Operationstechnik (insbesondere bei breiter Anwendung dieser Technik). Die erste laparoskopische radikale Prostatektomie wurde 1992 von *Schuessler* beschrieben. Mittlerweile sind erhebliche Fortschritte in der Technik gemacht worden [Guilleneau 1998, Rassweiler 2001]. Der endgültige Stellenwert dieser Methode muss noch festgelegt werden.

Für den Patienten kann der Grundsatz gelten, dass in den Händen des geübten Chirurgen das Verfahren mit der höchsten Frequenz an der jeweiligen Klinik die besten onkologischen und funktionellen Ergebnisse liefert. Die perioperative Morbidität ist unterschiedlich, aber schwierig zu werten, da es andere Komplikationen und Nebenwirkungen sind, die unterschiedlich zu gewichten sind. Eine subjektive Einschätzung des jeweiligen Verfahrens ist somit immer gegeben.

Eine interessante Studie, bei der an drei Zentren (Janetschek – Linz, Keller – Hof und Schmeller – Salzburg) die drei Verfahren miteinander verglichen wurden, ist bisher leider nur auf Kongressen veröffentlicht worden. Dabei wurde die retropubische Prostatektomie, die perineale Prostatektomie und die laparoskopische Prostatektomie von jeweils einem Operateur an einem Zentrum angeboten und konsekutive Operationen prospektiv ausgewertet. Trotz einer klar definierten Patientengruppe werden die Ergebnisse kontrovers diskutiert. Da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelte, wird die Wertigkeit nicht akzeptiert; die Studie hat aber gezeigt, dass gerade was die laparoskopische Technik angeht, die Lernkurve auch für erfahrene Operateure lang ist, insbesondere was die Harnkontinenz angeht. Wohingegen gerade bei der perinealen und retropubischen Prostatektomie mehr diskutiert wird, wann die volle Kontinenz nach Operation eintritt, die absolute Kontinenzrate aber vergleichbar erscheint.

Onkologische Wertigkeit der radikalen Prostatektomie

Wie sind die Ergebnisse der RP beim lokal begrenzten Karzinom? In einer Serie von *Catalona* wurden bei Patienten mit T2-Tumoren, die in Tabelle 6 dargestellten Langzeitergebnisse erzielt.

In einer anderen Serie von *Walsh* hatten von 995 Patienten mit lokal begrenztem Karzinom 10 Jahre nach RRP 70 % einen PSA-Wert unter der Nachweisgrenze, 23 % einen isolierten PSA-Anstieg (ohne Tumornachweis) und nur 7 % ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen [Walsh, 1994]. Die Überlebenskurve von Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium B (entspricht T2) verläuft nach RP über 30 Jahre identisch mit der nicht erkrankter Männer [Gibbons 1986].

Diese historischen Daten gelten auch heute noch in der gezeigten Form. Damit ist die radikale Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom in der Lage, in einem hohen Prozentsatz an Patienten eine lebenslange Tumorfreiheit zu erzielen, ein Ergebnis, was verglichen mit anderen Tumorentitäten den Patienten eine wirklich solide Heilungschance bietet, sofern der Tumor frühzeitig erkannt wird. Auf der anderen Seite zeigen diese Ergebnisse, dass ein gewisser Anteil der frühen Prostatakarzinome bereits metastasiert haben müssen, um die 20–30 % Therapieversager zu erklären. Hier ist auch in Zukunft noch Handlungsbedarf mit adjuvanten Therapien, nach Etablierung neuer verlässlicherer Prognoseparameter das Ergebnis zu verbessern.

Tabelle 6. Wahrscheinlichkeit für die Progressionsfreiheit nach RRP (PSA-Negativität) nach 5 und 10 Jahren bei Patienten mit T2-Karzinomen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad [Catalona, 1994].

Differenzierung	5-Jahres-Progressionsfreiheit	10-Jahres-Progressionsfreiheit
Gut differenziert	90 %	86 %
Mittel differenziert	78 %	54 %
Schlecht differenziert	50 %	38 %

Für die Therapieentscheidung des Patienten sind aber weniger die oben wiedergegebenen Daten entscheidend, sondern der Vergleich der Wertigkeit der Therapiealternativen. Zum heutigen Zeitpunkt kann man nur von zwei Standardverfahren in der kurativen Therapie des Prostatakarzinoms sprechen, der radikalen Prostatektomie und der Radiotherapie des Prostatakarzinoms. Sowohl die Operation hat wie beschrieben verschiedene Varianten, die bezüglich des onkologischen Ergebnisses als gleichwertig anzusehen sind, als auch die Radiotherapie hat mit der perkutanen Radiotherapie, der Low-dose- und High-dose-rate-Brachytherapie verschiedene Varianten zur Verfügung (siehe Kapitel Strahlentherapie). Im Folgenden beziehen sich die Ausführungen auf das am häufigsten und am längsten durchgeführte Verfahren der perkutanen Radiotherapie.

Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Wertigkeit der radikalen Prostatektomie mit der perkutanen Strahlentherapie gibt es nicht. Diese von allen gewünschte und gefürchtete Studie gibt es nicht und wird es bei uns auch nicht geben, da eine Randomisierung zwischen einem operativem Verfahren und einer Bestrahlung vom Patienten nicht akzeptiert werden würde. Möglicherweise wird aber in Großbritannien eine prospektiv angelegte und aktivierte Studie der BAUS (British Association of Urological Surgeons) diese Frage beleuchten können. Hier wird bereits bei Patienten im Rahmen der Vorsorge die Therapie diskutiert und eine Studienteilnahme erfolgt noch vor Kenntnis des histologischen Befundes. Zu diesem Zeitpunkt ist der Patient möglicherweise noch geneigt, nach Information durch den Arzt sich zu dem einen oder anderen Therapiekonzept auslosen zu lassen.

So lange aber keine randomisierte Studie vorliegt, gibt es nur Hinweise, die jeweils subjektiven Deutungen unterliegen und damit das eine oder andere Verfahren bevorzugen.

In Tabelle 7 findet sich eine historische Zusammenstellung der Therapieergebnisse bei T2-Karzinomen [Middleton 1995]. Es finden sich hier große Unterschiede in den einzelnen Gruppen (z. B. 5-Jahres-Progressionsfreiheit nach Strahlentherapie 32,0–93,0 %!). Dies ist durch eine

Tabelle 7. Vergleich verschiedener Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom [Middleton, 1995].

Therapieergebnis	Radikale Prostatektomie	Perkutane Strahlentherapie	Brachytherapie
5-Jahres-Überleben	68,9–95,0 %	51,4–93,0 %	57,0–93,0 %
5-Jahres-Progressionsfreiheit	81,9–92,0 %	32,0–93,0 %	38,0–90,0 %
10-Jahres-Überleben	44,4–88,0 %	41,4–70,0 %	k. A.
10-Jahres-Progressionsfreiheit	82,0 %	40,0–64,0 %	50,0–90,0 %

unterschiedliche Patientenselektion, in erster Linie aber durch die verschiedenen Definitionen der Progression bedingt. Eine Aussage, welche Therapieform besser ist, ist aufgrund dieser Daten, wenn auch verlockend, nicht zu ziehen.

Diese Tabelle hat neben dem Problem der Patientenselektion der einzelnen Studien auch noch das Problem der Definition des Tumorrezidives. Dies ist ein nicht zu vernachlässigendes Problem in der Diskussion des überlegenen Verfahrens. Während nach radikaler Prostatektomie ein Anstieg des PSA-Wertes über die Nachweisgrenze (heute allgemein akzeptiert bei 0,2 ng/ml) als Progression gewertet wird, fehlt in den meisten Serien mit anderen Therapieoptionen ein derart stringentes Progressionskriterium. Heutzutage werden die ASTRO-Kriterien bei der Strahlentherapie, definiert als dreimaliger konsekutiver Anstieg des PSA-Wertes nach dem Erreichen des Nadirs als Tumorprogress akzeptiert, wobei das Datum des Tumorprogresses in diesem Fall auf den ersten PSA-Anstieg zurückdatiert wird. Obwohl eine stringente Definition vorliegt, muss man sich den Unterschied zu der Progressdefinition nach radikaler Prostatektomie vergegenwärtigen. *Walsh* hat seine Serie radikaler Prostatektomien (n = 2691) nach dem Standardkriterium und nach den ASTRO-Kriterien auswerten lassen. Das tumorfreie 15-Jahres-Überleben nach dem Kriterium PSA-Anstieg über 0,2 ng/ml lag bei 68 %, wohingegen nach den ASTRO-Kriterien das 15-Jahre-tumorfreie-Überleben dieser Serie bei 90 % angegeben werden würde [Gretzer 2002]. Auch die Strahlentherapeuten [Thames 2003] sind sich dieses Problems bewusst, insbesondere, da die ASTRO-Kriterien wohl nicht die beste Methode darstellen, Tumorprogress nach Radiatio zu messen, und das Zurückdatieren des Tumorprogresses eine Ungenauigkeit einschließt. Dies gilt es bei einem Vergleich der Behandlungsmethoden unbedingt zu beachten.

Eine randomisierte Studie zum Vergleich der Ergebnisse der radikalen Prostatektomie mit der Radiotherapie gibt es wie gesagt nicht, vergleichende Untersuchungen, die immer wieder dem Kritikpunkt der unterschiedlichen Patientenselektion unterliegen und aus diesen Gründen nicht als Beweis herangezogen werden können, zeigen aber meist einen Vorteil bezüglich des operativen Verfahrens auf. So sei exemplarisch eine Studie von einem Strahlentherapeuten herangezogen. In dieser Studie [D'Amico 2003] wurden die Patienten in drei Risikogruppen des Tumorrezidives (niedriges, mittleres und hohes Risiko) unterteilt nach prätherapeutischem PSA-Wert, Gleason-Score und cT-Stadium, zusätzlich wurden die Patienten in Alterskategorien (< 60, 60–64, 65-69, 70–74, ≥ 75 Jahre) klassifiziert. Als Kriterium dieser nicht randomisierten Studie wurde tumorspezifisches Überleben gewertet, nach radikaler Prostatektomie lag das tumorspezifische 10-Jahres-Überleben für die Gruppe mit niedrigem Risiko bei etwa 99,5 % und bei der Gruppe mit mittlerem Risiko bei etwa 4 %, wohingegen bei Patienten nach Radiatio das Überleben bei etwa 99,0 % und 91 % nur lag. Patienten mit einem PSA-Rezidiv sind in 8 % nach radikaler Prostatektomie und in 17 % nach kurativer Radiotherapie im Beobachtungszeitraum am Prostatakarzinom verstorben. Ein Einfluss der Komorbidität der Patienten wird als mögliche Erklärung auf diese unterschiedlichen Sterberaten angeführt.

Komplikationen und funktionelles Ergebnis nach radikaler Prostatektomie

Die erste perineale Prostatektomie wurde 1904 von *Hugh Hampton Young* durchgeführt; seit 1947 hat *Millin* den retropubischen Zugang ein-

geführt und 1982 erschien ein wegweisender Artikel von *Walsh* und *Donker* zur Durchführung der anatomischen und nervprotektiven radikalen Prostatektomie. Diese Weiterverbesserung der Technik haben zu einer dramatischen Senkung der initial hohen Komplikationsrate in den letzten Jahren beigetragen [Breul, 1997]. Die Tabelle 8 gibt die publizierten Ergebnisse aus den 1990er Jahren wieder; diese Komplikationsraten liegen mittlerweile insgesamt deutlich niedriger, sollen aber ein Abbild der möglicherweise auftretenden Komplikationen geben. Wichtig ist auch, dass die perioperative Mortalität dieses Eingriffes heutzutage gegen Null tendiert und deutlich unter 0,5 % liegt.

Das funktionelle Ergebnis der radikalen Prostatektomie ist heute das Thema, das es mit dem Patienten eingehend und ausführlich zu diskutieren gilt. Die beiden Fragen, die den Patienten vor dem operativen Eingriff interessieren, sind die Kontinenz und die Potenz. Alle anderen Komplikationen nehmen die Patienten in der Regel gerne in Kauf, sind sie doch alle sehr selten nur zur verzeichnen und haben in der Regel auch keine Langzeitfolgen für den Patienten.

Die oberste Priorität hat sicherlich die Kontinenz für den Patienten. Eine belastende und anhaltende Inkontinenz stellt für den Mann eine sozial ausgrenzende Belastung auch im höheren Alter dar. Inkontinenz kann aber unterschiedlich definiert und unterschiedlich belastend empfunden werden, was die Vergleichbarkeit der Angaben in den Publikationen sehr limitiert. Wer fragt, wie fragt man, wann fragt man den Patienten – kann die Raten an Inkontinenz deutlich variieren lassen; so findet man in der Literatur Angaben von postoperativer Inkontinenz zwischen 2,5 und 87 % der Patienten. Wenn man sich an die Zentren mit der größten Erfahrung hält, kann man davon ausgehen, dass eine höhergradige Stressinkontinenz nur selten (1–3 % der Patienten) auftritt. Eine geringgradige, aber möglicherweise subjektiv belastende Stressinkontinenz in etwa 10 %. Tabelle 9 zeigt die Abhängigkeit der Kontinenzrate von der Evaluationsmethode und dem Abstand von der Operation [Walsh 2000].

Die Potenzsituation ist noch etwas komplizierter zu evaluieren als die Kontinenz. Zum einen muss festgestellt werden, dass ein Potenzerhalt bei nicht nervschonender Operationstechnik nicht zu erwarten ist, die Potenzrate in diesem Fall liegt nur bei etwa 1 %. Auf der anderen Seite kommt ein Potenzerhalt nur bei einem frühen Tumorstadium überhaupt in Betracht. Exakte Richtlinien für den Nerverhalt sind nicht definiert. Die meisten Zentren schließen aber einen tastbaren Tumor – zumindest auf der Seite des palpablen Tumors, einen ausgeprägten Befall in den Biopsiezylindern, einen PSA-Wert über 10 ng/ml, eventuell auch einen Befall der Apex-Biopsie von der Nervschonung aus. Teilweise

Tabelle 8. Komplikationen der radikalen Prostatektomie.

Komplikation	Häufigkeit	Autor und Jahr
Rektumverletzung nach TURP	< 2 % 9 %	Levine 1986 Hautmann 1994
Ureterläsion	0,3–1 %	Igel 1987
Blutverlust < 1 l	43 %	Hammerer 1995
Blutverlust 1,0–1,5 l	31,6 %	Hammerer 1995
Thrombembolische Komplikationen	2,6 %	Andriole 1994
Harninkontinenz 2.–3. Grades	7,7 %	Murphy 1994

Tabelle 9. Kontinenzraten in Abhängigkeit vom Evaluationsmodus und Zeitintervall nach der radikalen Prostatektomie [Walsh 2000].

Monate postop.	3 Mon.	6 Mon.	12 Mon.	18 Mon.
Keine Vorlagen	54 %	80 %	93 %	93 %
Kein Problem	96 %	93 %	98 %	95 %

werden auch intraoperative Absetzungsränder des neurovaskulären Bündels entnommen, wobei zumeist ein Schnellschnitt vom prostatischen Absetzungsrand als Entscheidungskriterium und nicht vom neurovaskulären Bündel selbst herangezogen wird. Grundsätzlich kann man sagen, dass in der Mehrzahl der Patienten mit einem organbegrenzten Karzinom eine Nervschonung durchgeführt werden kann, ohne das onkologische Ergebnis zu beeinträchtigen. Die Festlegung des T2-Stadiums kann über Prognosescores durchgeführt werden. So wird an der urologischen Klinik der Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg, die Entscheidung zugunsten eines „Nervsparings“ anhand dreier Parameter, dem Befall der Prostatastanzzylinder, dem Gleason-Grad und dem PSA-Wert, wie in der CART-Analyse am eigenen Patientenkollektiv evaluiert, festgelegt [Huland 2001]. Wenn in nur einem Stanzzylinder Tumornachweis geführt wird, der Gleason-Grad < 4 und der PSA-Wert unter 10 ng/ml liegt, so liegt eine knapp 90 %ige Wahrscheinlichkeit für ein organbegrenztes Stadium vor. Anhand dieser Entscheidungsbäume kann man präoperativ festlegen, welcher Patient ein Kandidat für die Nervschonung darstellt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist natürlich die präoperative Potenz, hier liegt bereits bei einem erheblichen Anteil der Patienten eine signifikante Einschränkung vor, eine Evaluation der präoperativen Potenz ist unabdingbar, möchte man den postoperativen Erfolg evaluieren. Der derzeit gängige Test ist der IIEF-5-Score zur Evaluation der Potenz. Auch bei eingeschränkt potenten Männern kann bei einem frühen Prostatakarzinom die Nervschonung sinnvoll sein, da es in diesen Fällen zu einer weiteren Verbesserung der Kontinenzsituation kommt.

Die Potenzraten nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie hängen sehr stark von der Möglichkeit einer ein- oder beidseitigen Nervschonung ab, außerdem vom Alter des Patienten, von der präoperativen Potenz und der Erfahrung des Operateurs mit nervschonender Technik. Die Potenzraten ohne Hilfsmittel (Phosphodiesterasehemmer) nach radikaler Prostatektomie der urologischen Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf liegen bei 50–61 % für die einseitige Nervschonung und bei 52 % bei beidseitiger Nervschonung [Noldus 2002]. Mit Unterstützung durch Phosphodiesterasehemmer kann die GV-fähige Potenz um etwa 30–40 % gesteigert werden.

Auch ein frühes Schwellkörpertraining kann hilfreich sein, die postoperative Potenz schneller und in einem höheren Prozentsatz zurückzugewinnen. Eine Atrophie der glatten Muskelzellen des Schwellkörpers, so vermutet man, kann bei einer langen Dauer der Erholung der Potenz, die in einigen Patienten erst 18 Monate postoperativ wieder einsetzt [Walsh 2000], die vollständige Wiederherstellung der Erektion verhindern [Montorsi 2004]. Die Wertigkeit des Schwellkörpertrainings wird derzeit in verschiedenen Studien evaluiert, interessierten Patienten sollte man aber schon heute diese Möglichkeit anbieten. Da es sich hier um keine Leistung der Krankenkassen handelt, hat der Patient die Kosten außerhalb von klinischen Studien allerdings selbst zu tragen. Eine frühe Stimulation mit einem Phosphodiesterasehemmer erscheint nur sinnvoll, wenn eine Tumeszenz zu verzeichnen ist. Ansonsten ist die Stimulierung mittels Alprostadil oder mittels einer Vakuumpumpe vorzuziehen. Eine frühe Stimulation bereits etwa 4–6 Wochen nach Katheterentfernung erscheint sinnvoll, das Training sollte bis zur Erholung der erektilen Funktion 2–3-mal/Woche, wenn man sich an gängige Studienprotokolle halten will, durchgeführt werden.

Die Erholung der Kontinenz und Potenz sind zwei zentrale Bedürfnisse des Patienten, sobald die Operation gut überstanden ist und die Tumorkontrolle bei abgefallenem PSA-Wert dokumentiert ist. Man kann diese beiden Punkte auch unter der Lebensqualität des Patienten wiederfinden. Eine Erholung der Lebensqualität ist neben der Heilung die Hauptintention jeder Behandlung. Gelingt es die Lebensqualität wiederherzustellen, so kann man tatsächlich von einer Heilung des Patienten sprechen, entsprechend der WHO-Definition von Gesundheit, die die Betonung gleichermaßen auf körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden legt. Lebensqualität wird mit verschieden Fragebögen evaluiert. In einer vergleichbaren Alterpopulation konnte gezeigt werden, dass von einer vorbestehenden Inkontinenzrate von etwa 33 % und einer Impotenzrate von etwa 66 % auszugehen ist [Litwin 1999], Nach radikaler Prostatektomie

gleicht sich die Lebensqualität etwa ein Jahr nach der Operation wieder an die Vergleichspopulation an, nachdem sie für dieses erste Jahr niedriger lag [Lubeck 1999]. Auch vergleichende Lebensqualitätsstudien wurden durchgeführt, sowohl im Vergleich mit der perkutanen Radiotherapie [Lilleby 1999] als auch mit der Low-dose-rate-Brachytherapie [Fulmer 2001]. Es konnte kein Unterschied bezüglich der Lebensqualität gefunden werden, auch nicht wenn man isoliert die sexuelle Funktion betrachtete.

Wenn man die onkologischen Ergebnisse der radikalen Prostatektomie sieht, zusammen mit der reduzierten Morbidität und exzellenten Lebensqualität postoperativ, kann man die radikale Prostatektomie als das Standardverfahren der ersten Wahl beim lokalisierten Prostatakarzinom bezeichnen, an dem sich die Alternativverfahren messen lassen müssen.

Primäre Strahlentherapie
(F. Zimmermann, M. Adam)

Seit den ersten Berichten über eine Strahlenbehandlung eines Prostatatumors [Paschkis 1910] hat die Strahlentherapie eine fortwährende technische Entwicklung erfahren. Sie begann mit verschiedensten interstitiellen Techniken (Harnröhren- und Rektumkatheter, perineale Spicknadeln) und Behandlungen an konventionellen Röntgentherapiegeräten. Ab den 1960-iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts stehen Megavoltgeräte (Kobalt, Linearbeschleuniger) zur perkutanen Strahlenbehandlung sowie Anlagen zur Therapie mit „unkonventionellen" Strahlenarten (Protonen, Neutronen) zur Verfügung. In den vergangenen Jahren wurden hoch präzise Techniken zur Strahlentherapie mit Photonen entwickelt. In der klinischen Umsetzung kommen diese als konformale oder intensitätsmodulierte Strahlentherapie zur Anwendung [Zimmermann 2001], teilweise auch unter Einsatz von Lokalisationsaufnahmen im Behandlungsraum (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT) [Kupelian 2008].

Technik und Planung der perkutanen Strahlentherapie
Grundlage der perkutanen Strahlentherapie ist die Planung auf der Basis einer aktuellen Computertomographie, wobei die Durchführung einer zusätzlichen Kernspintomographie für die Definition des Zielvolumens sinnvoll ist. Die Vorteile einer konformalen gegenüber einer herkömmlich geplanten Strahlentherapie sind durch mehrere randomisierte Studien gesichert, der Stellenwert einer intensitätsmodulierten (IMRT) oder bildgeführten (Image-guided RT, IGRT) in kleineren pro- oder retrospektiven Untersuchungen [Cahlon 2008, Kupelian 2008]. Mit diesen modernen Techniken ist eine weitere Verbesserung der Dosisverteilung und eine zuverlässigere Einstellung des beweglichen Zielvolumens möglich. Dies erlaubt eine Reduktion der Sicherheitsabstände um das klinische Zielvolumen und damit eine Verringerung der Belastung der umliegenden Organe. Mit diesen Verfahren konnte die Rate der schweren chronischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie (> Grad 2) zuverlässig auf unter 2 % gesenkt werden [Cahlon 2008].

Die Therapieplanung erfolgt auf der Basis einer Computertomographie, die in 2–5 mm Schichtdicke bei identischem Tischvorschub durchgeführt werden sollte. Der Patient sollte auf dem Rücken gelagert werden. Einfache Hilfsmittel für eine reproduzierbare Lagerung (Kopfschalen, Knierolle, Fersenfixation) sollten eingesetzt werden. Eine aufwendigere Lagerung des Beckens oder sogar des gesamten Körpers in Baycastformen erhöht den Aufwand beträchtlich, ohne die Präzision sicher zu verbessern [Nutting 2000]. Eine definierte Harnblasen- und Rektumfüllung (z. B. mit einem Ballon) wäre wünschenswert, ist aber nicht immer zu sichern und hinsichtlich eines therapeutischen Vorteils nicht bewiesen.

In frühen Tumorstadien (< T2b, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) ist das Zielvolumen der perkutanen Strahlentherapie die Prostata ohne Einschluss der Samenblasen oder der pelvinen Lymphbahnen [Feldmann 1998]. Eine Strahlenbehandlung sollte bis zu Gesamtdosen von mindestens 72 Gy in konventioneller Fraktionierung vorgenommen werden. Bei sehr frühen Tumorstadien (T1a, Gleason 2–4) können Gesamtdosen von 70 Gy ausreichend sein.

Technik der interstitiellen Strahlentherapie

Mit einer initialen Dosisleistung von 5,8 bzw. 15,3 cGy/h und niedrigen Photonenenergien

(21–35 keV) mit geringer Reichweite werden innerhalb einiger Wochen den Tumor umschließende Strahlendosen von etwa 145 Gy (Jod-125) bzw. 125 Gy (Pd-103) appliziert [Blasko 2002]. In einer randomisierten Studie an 352 Patienten wurde kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit der beiden Seed-Typen (125 Gy mit Palladium versus 144 Gy mit Jod) gesehen. Die therapiebedingte Prostatitis trat bei Palladium früher auf (Maximum nach 1 Monat), um dann schneller als bei Jod-Seed wieder abzuklingen [Herstein 2005]. Es wurde ebenfalls kein klinischer Unterschied bei der Verwendung von Seeds verschiedener Dosisleistung gefunden (0,76 μGym^2/h versus 0,4 μGym^2/h). Allerdings führte der Einsatz von Seeds hoher Dosisleistung zu einer besseren Dosisabdeckung des Zielvolumens und zu geringeren Materialkosten. Langzeitbeobachtungen hinsichtlich der Verträglichkeit stehen allerdings noch aus. Allerdings ist ein signifikanter Unterschied aufgrund der geringen Patientenzahl in der Studie (40 Patienten) nicht zu erwarten [Narayana 2005]. Für den Einsatz von Strands zeichnet sich ein Vorteil gegenüber der Implantation von Einzelseeds ab, da letztere häufiger migrieren. Dies führte in den zwei bislang publizierten randomisierten Studien mit kleinen Patientenzahlen (64 bzw. 8 Patienten) zu keinem Nachteil bei der Dosisabdeckung des Zielvolumens mit Einzelseeds. Somit ist die klinische Relevanz bislang nicht abschließend geklärt.

Die empfohlenen Dosisvorgaben im Rahmen der Bestrahlungsplanung beziehen sich auf eine Gesamtdosis von 145 Gy bei der ^{125}J-Seed- und von 125 Gy bei der ^{103}Pd-Applikation (jeweils entsprechend 100 %):

- Der Anteil des PTV, der 100 % der Dosis erhält, muss mindestens 95 % sein.
- Die Dosis, die 90 % des PTV umschließt, muss mehr als 100 % der verschriebenen Dosis betragen.
- Das Volumen des PTV, das 150 % der verschriebenen Dosis erhält, sollte nicht mehr als 50 % betragen.
- Die Maximaldosis im Rektum sollte 200 Gy nicht überschreiten.
- Es sollten nicht mehr als 2 ccm des Rektums mehr als die verschriebene Dosis erhalten.
- Es sollten nicht mehr als 10 % der Urethra über 150 % der verschriebenen Dosis erhalten.
- 70 % der Urethra sollten weniger als 130 % der Verschreibungsdosis erhalten.

Grundlage der interstitiellen Strahlentherapie ist die Planung mittels transrektalen Ultraschalls. In der Planungsphase wird die Anzahl der erforderlichen Nadeln (bei HDR) bzw. der Seeds (bei LDR mit Jod-125 oder Palladium-103) bestimmt. In der Planungs- und Behandlungsphase wird ein Template-System verwendet, das auf den Ultraschallkopf aufgesetzt wird. Bei einem Kanalabstand von 0,5 oder 1,0 cm sichert es eine optimale Führung der Spicknadeln. Die Behandlung wird in vielen Fällen durch den gleichzeitigen Einsatz eines konventionellen Röntgensystems (C-Bogen) unterstützt. Mit biplanaren Ultraschallaufnahmen (axial und longitudinal) sowie Kontrastmittelfüllung der Harnblase kann die Basis der Prostata sowohl im Ultraschall als auch in der Durchleuchtung gut dargestellt und eine zuverlässige Platzierung der Nadeln in allen Bereichen der Prostata erreicht werden.

Eine Überprüfung der Implantationsergebnisse sollte 4–6 Wochen nach der Operation mittels Schnittbildverfahren erfolgen. Hierbei wird in der Regel die Computertomographie eingesetzt, deren Qualität durch Artefakte der implantierten Seeds vor allem in Bezug auf die Konturierung des Zielvolumens deutlich eingeschränkt ist. Die Ergänzung durch einen TRUS oder eine MRT scheint daher sinnvoll, da hierbei die Organkonturen der Prostata besser definiert werden können [Salembier 2007].

Empfohlene Strahlendosen, die die unterschiedlichen Dosisleistungen von Jod-125 und Palladium-103 berücksichtigen, wurden von dem National Institute of Standards and Technology (NIST-99) und der amerikanischen brachytherapeutischen Gesellschaft (TG-43) publiziert. Bei alleiniger Brachytherapie sollte die 90 % des Tumors erfassende Gesamtdosis (D90) mit Palladium 125 Gy und mit Jod 145 Gy betragen [Blasko 2002].

Ergebnisse der primären Strahlentherapie
Beim frühen Prostatakarzinom ist die Strahlentherapie sowohl hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch der Überlebensraten grundsätzlich mit der radikalen Prostatektomie vergleichbar. Ein direkter Vergleich der Literaturdaten ist jedoch vor allem aufgrund der unterschiedlichen Selektionskriterien der Patienten (Alter, Begleiterkrankungen, Lymphknotenstaging) äußerst schwierig. Es liegen keine randomisierten Studien vor. Aus vergleichenden Analysen ergibt sich jedoch eine Gleichwertigkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, wenn bei der perkutanen Strahlentherapie Gesamtdosen von wenigstens 72 Gy eingesetzt werden [Kupelian 2004].

Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie
Mit höheren Strahlendosen bis zu 78 Gy liegen die Langzeit-Überlebensraten in annähernd derselben Höhe wie bei einer altersgleichen tumorfreien Bevölkerung (5-Jahres-Überleben zwischen 74–100 %, 15-Jahres-Überleben um 55 %). Das rezidivfreie Überleben liegt nach 5 Jahren bei über 80 %. Die Dosisabhängigkeit des frühen Prostatakarzinoms hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle, des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens ist eher gering: Gesamtdosen von mindestens 72 Gy unter Einsatz einer optimalen, dreidimensional geplanten Strahlentherapie scheinen einen optimalen Kompromiss zwischen Heilungschance und Nebenwirkungsprofil zu bieten [Zelefsky 1998, Pollack 2002, Pinover 2000, Kupelian 2001]. Aus 9 Zentren gemeinsam ausgewertete Daten zur Höhe der Strahlendosis belegen die Empfehlung einer Gesamtdosis von wenigstens 72 Gy auch für die frühen Tumorstadien [Kupelian 2005]. Für Subgruppen mit sehr niedrigem PSA-Wert (< 4 ng/ml) und einem Gleason-Score 2-4 scheinen jedoch bereits Gesamtdosen von 70 Gy für eine dauerhafte Heilung auszureichen [Pinover 2000]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für diese Patienten auch ohne Therapie ein ausgezeichnetes tumorspezifisches Überleben erreicht werden kann.

Ergebnisse der interstitiellen Strahlentherapie
Vorteil der permanenten Seed-Implantation ist der kurze Krankenhausaufenthalt bei geringer Invasivität des Eingriffes bzw. die Möglichkeit der teilstationären oder sogar ambulanten Therapie. Ein kurativer Erfolg der alleinigen Brachytherapie mit Permanentimplantaten ist bei kleinen und lokal begrenzten Tumorstadien mit ausreichender Sicherheit zu erwarten und durch zahlreiche klinische Studien mit Nachbeobachtungszeiten von über 10 Jahren belegt. Es werden krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben von 66–100 % bei Patienten mit Tumoren < cT2b, Gleason-Score < 7 und einem PSA < 10 ng/ml erzielt.

Dabei sollten vorübergehende Anstiege des PSA-Wertes (Bouncing von mehr als 0,1 ng/ml), im Mittel etwa 12–18 Monate nach Implantation und bei etwa 30–40 % der Patienten, im Rahmen der Nachsorge berücksichtigt und diese typischen Verläufe frühzeitig mit den Patienten besprochen werden, um den Betroffenen die erforderliche Sicherheit zu geben [Morita 2004].

In der Hand des erfahrenen Therapeuten und bei Verwendung moderner Planungstechniken (sonographische Online-Verifikation und -Planung der Seed-Verteilung, ggf. Fusion von TRUS und MRT; Nachplanung mit CT) kann eine optimale Dosisverteilung erreicht werden. Die Folge – bei Berücksichtigung der empfohlenen Dosisvorgaben – ist eine gute Verträglichkeit der Therapie mit geringen Inkontinenzraten und geringer Dosisbelastung des Rektums [Wirth 2002, Blasko 2002, Daanen 2006, Cesaretti 2007]. Vor allem jüngere Patienten können eine weitgehend uneingeschränkte Sexualität in einem hohen Prozentsatz behalten (> 90 %), wohingegen ältere Männer (> 70 Jahre) in etwa 40 % Einbußen hinnehmen müssen. Eine Besserung der Potenz ist medikamentös (oral oder mit lokalen Injektionsverfahren) bei bis zu 50 % der Patienten erreichbar. Mit einer chronischen Proktitis (Grad II) ist in 1–10 % der Fälle zu rechnen, mit einer höhergradigen nur sehr selten (< 1 %) [Ellis 2007, Herstein 2005].

In frühen Tumorstadien wird die alleinige temporäre Brachytherapie (High-dose-rate-Brachytherapie, HDR) (Iridium-192) zur Zeit in verschiedenen Phase-I/II-Studien untersucht [Martinez 2000]. Die akute Toxizität ist bei sicherer Erfassung der Prostata durch eine ausreichende tumorizide Gesamtdosis gering. Ergebnisse bezüglich später Strahlenfolgen und einer dauerhaften Tumorkontrolle liegen zur Zeit

noch nicht vor, so dass diese Therapie außerhalb von Studien nicht ratsam ist [Yoshioka 2000].

Watchful waiting und active surveillance *(R. Paul)*

Watchful waiting

Das abwartende Verhalten wird eigentlich besser als verzögerte Therapie (deferred treatment) bezeichnet, denn in allen Behandlungsserien wird eine Therapie – meist eine Hormontherapie – eingeleitet, wenn es zu einem signifikanten Tumorprogress kommt. In einer zusammenfassenden Analyse von *Chodak* und Mitarbeiten wurden 828 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom exspektativ verfolgt. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass der Malignitätsgrad eine entscheidende Rolle für die Prognose darstellt. So war das metastasenfreie 5-Jahres-Überleben bei G1-Karzinomen 93 %, für G2-Karzinome 84 % und für G3-Karzinome nur 51 %. Die 10-Jahresdaten mit 81 % für G1-, 58 % für G2- und 26 % für G3-Tumoren belegen, dass eine verzögerte Therapie für Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren nicht geeignet ist. Auch das Alter bei Diagnosestellung spielt eine große Rolle. *Aus* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die tumorbedingte Sterblichkeit bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) sehr hoch ist. Auch die hohe Rate an tumorbedingten Komplikationen lassen diese Behandlungsstrategie allenfalls bei älteren Patienten mit gut differenzierten Tumoren sinnvoll erscheinen. Watchful waiting ist eine Therapie, die vor allem in den skandinavischen Ländern propagiert wird bzw. wurde. *Holmberg* hat in Schweden eine prospektiv randomisierte Studie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen (T1b, T1c, T2), behandelt alternativ mit radikaler Prostatektomie oder watchful waiting, aufgelegt. Im Jahr 2002 wurde die Studie erstmals publiziert [Holmberg 2002]. Zu diesem Zeitpunkt war der operative Behandlungsarm statistisch signifikant besser, was das metastasenfreie und tumorspezifische Überleben anging, dieser Trend setzt sich in der letzten Publikation [Bill-Axelson 2005] nach einem Follow-up von mittlerweile 8,2 Jahren fort.

Active surveillance

Active Surveillance ist eine Strategie, die man ganz klar von watchful waiting trennen sollte. Während watchful waiting bedeutet, dass bei Auftreten von Metastasen eine Hormontherapie eingeleitet wird, ansonsten der Patient nur kontrolliert wird, bedeutet active surveillance die kurative Therapie hinauszuzögern und anhand von Prognoseparametern, zumeist der PSA-Verdopplungszeit und wiederholten Biopsien der Prostata, nur die Patienten für eine kurative Therapie herauszufiltern, die einen aggressiven Tumor in sich tragen, wohingegen die Patienten, die einen klinisch insignifikanten Tumor haben und zu Lebzeiten nie ein Problem von diesem Tumor bekommen werden, nur im Kontrollprogramm bleiben. Die Ratio, die hinter dieser Strategie steckt, ist, dass das Lebensrisiko am Prostatakarzinom zu versterben nur bei etwa 3 % liegt, aufgrund sehr aggressiver Screeningmethoden in den USA aber eine Vielzahl vermeintlich früher, kleiner oder als auch klinisch insignifikant zu bezeichnender Tumoren gefunden wird [Klotz 2006].

In der Phase-II-Studie von *Klotz* wurden Patienten (n = 299) mit niedrigem oder mittlerem Risiko (PSA < 15 ng/ml, Gleason-Score ≤ 7, TNM-Stadium ≤ cT2b) in active surveillance eingeschlossen. Beim Auftreten einer Progredienz, definiert als PSA-Progress durch eine Verkürzung der PSA-Verdopplungszeit (< 2 Jahre), einer Verschlechterung des Gleason-Scores bei der geplanten Rebiopsie nach 12 bis 18 Monaten oder bei klinischem Progress, wurde dann eine kurative Therapie eingeleitet. Nach nicht ganz 5 Jahren waren 40 % einer Behandlung zugeführt worden, 60 % verblieben im Beobachtungsarm. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8 Jahren finden sich nur zwei Prostatakarzinom spezifische Todesfälle. Eine Beobachtung über mindestens 15 Jahre wird aber vom Autor gefordert, bevor eine abschließende Beurteilung zulässig ist.

Active surveillance ist damit eine experimentelle Therapie, die in einem individuellen Heilversuch angeboten werden kann, zum jetzigen Zeitpunkt, wenn auch bei vielversprechender Datenlage, kann active surveillance nicht empfohlen werden.

Diese Therapiestrategie wirft auch die Fragen auf, wie valide sind unsere Vorhersageparameter derzeit, können wir uns auf PSA-Verdopplungs-

zeiten und den Biopsie-Gleason-Score verlassen. Außerdem reißt es das Problem an, wie viele insignifikante Tumoren in unserer Patientenpopulation enthalten sind.

Alternative Therapiestrategien

Triple-Therapie *(R. Paul)*

Als Alternative zur radikalen Prostatektomie, Strahlentherapie oder watchful waiting wird von *Leibowitz* die Triple-Therapie angepriesen [Leibowitz 2001]. Bei dieser Therapie wird ein GnRH-Analogon mit einen Antiandrogen und dem 5-alpha-Reduktase-Inhibitor Finasterid kombiniert. Nach dieser Initialbehandlung (im Mittel 13 Monate) folgt eine Erhaltungstherapie mit Finasterid allein. 110 Patienten wurden behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 55 Monate. Nach 36 Monaten waren die PSA-Werte bei 95 % der Patienten nach initialem Abfall stabil. Eine längere Nachbeobachtungszeit ist erforderlich. Das Konzept muss in randomisierten Studien evaluiert werden. Unklar ist, wenn die maximale Androgenblockade allenfalls einen marginalen Vorteil gegenüber einer einfachen Androgenblockade bringt, warum die Zugabe von Finasterid so dramatisch bessere Ergebnisse bewirkt, die eine derartige Propagierung der Methode rechtfertigen. *Leibowitz* selbst ist mittlerweile vom Konzept der Triple-Therapie wieder abgerückt, bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko empfiehlt er eine Hormonchemotherapie und nur bei Patienten mit niedrigem Risiko noch die Triple-Therapie. Diese neue Therapiestrategie ist aber nicht publiziert und nicht wissenschaftlich validiert. Eine Aktualisierung der Daten der Triple-Therapie wurde nicht publiziert. Die Triple-Therapie ist damit eine nicht wissenschaftlich validierte Therapie und hat keinen Stellenwert in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Ob diese Therapie einen zusätzlichen Gewinn gegenüber einer einfachen oder maximalen Hormontherapie beim metastastierten Prostatakarzinom aufweist, ist nicht bekannt.

HIFU-Therapie

HIFU – hochintensiver, fokussierter Ultraschall – in der Behandlung des Prostatakarzinoms wird seit einigen Jahren als Alternativverfahren angeboten. Die neuesten Gerätetypen sind seit etwa dem Jahr 2000 auf dem Markt. Da HIFU durch Hitzebildung Koagulationsnekrosen auslöst, ist die Behandlungsdauer und Effektivität auch von der Größe der Drüse abhängig, so dass heutzutage häufig die TURP mit dem HIFU kombiniert wird, um die Drüse durch die Resektion zu verkleinern und danach die „Restdrüse“ mittels HIFU zu eliminieren. HIFU zählt zu den minimalinvasiven Methoden; da es derzeit aber keinerlei randomisierte Studien und auch keine Langzeitüberlebenskurven zu dieser Methode gibt [Aus 2006], kann die Anwendung von HIFU derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen werden. HIFU ist derzeit kein etabliertes Verfahren in der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.

Kryotherapie

Kryochirurgie wird seit den 1960er Jahren angeboten. Die derzeitigen Geräte der dritten Generation werden zumeist mittels transrektalem Ultraschall über perineale Nadeln mit einem Durchmesser von 1,5 mm über ein Template ähnlich dem der Brachytherapie in der Prostata platziert. Zusätzlich wird meist ein urethraler Katheter als Wärmekatheter gelegt, bevor die Kryonadeln mit Argon- oder Helium-Gas gekühlt werden. Neben dem Einfrieren sind es vor allem osmotische Effekte die zu einem Zelltod führen. Ähnlich dem HIFU sind auch für die Kryotherapie zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms keine randomisierten Studien oder Langzeitergebnisse verfügbar [Aus 2006]. Die Anwendung von Kryotherapie kann derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen werden. Die Kryotherapie ist derzeit kein etabliertes Verfahren in der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.

Therapie des lokal fortgeschrittenen Karzinoms

Radikale Prostatektomie *(R. Paul)*

Die Wertigkeit der radikalen Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom war lange Zeit umstritten. Lokal fortgeschrittene Stadien (> pT3a) stellen einen prognostisch ungünstigen Parameter dar. Dennoch kann durch die radikale Prostatektomie im lokal fortgeschrittenen, aber lymphknotennegativen Sta-

dium eine 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 50–60 % erreicht werden [Wirth 2000]. Ein weiterer Vorteil eines radikal chirurgischen Vorgehens in diesem Tumorstadium ist die Vermeidung von Komplikationen durch den Primärtumor. Durch die Operation können insbesondere infravesikale und supravesikalen Obstruktionen drastisch reduziert werden [Tomlinson 1977]. Die Technik der radikalen Prostatektomie im lokal fortgeschrittenen Stadium unterscheidet sich nicht von der bei lokal begrenzten Tumoren. Eine nerverhaltende Operationstechnik sollte, wenn überhaupt, nur bei den Patienten in Betracht gezogen, die einen eindeutig einseitigen Befund haben. Nachdem in dem lokal fortgeschrittenen Stadien mit einer erhöhten Rate an lymphknotenpositiven Tumoren zu rechnen ist, sollte eine regionale Lymphadenektomie in diesen Stadien immer durchgeführt werden. Zu diskutieren ist, ob eine erweiterte Lymphadenektomie Sinn macht.

Die Frage, die sich in diesem Stadium stellt, ist die Frage nach der Therapiealternative. Gegen eine rein palliative Therapie spricht die 10-Jahres-Überlebensrate bei klinischen T3-Karzinomen von 72 % [Amling 1997]. Neuere Daten zeigen sogar eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate bei pT3-Tumoren (Daten TU München, Klinikum rechts der Isar, Prostatakarzinomdatenbank, Stand 2003). Wie die Studie von *Adolfsson* [1993] zeigt, liegt die 9-Jahres-Überlebensrate beim watchful waiting im Stadium des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nur bei 37 %. Auch die Ergebnisse der Strahlentherapie zeigen deutlich schlechtere 10-Jahres-Überlebensraten mit 38 % [Bagshaw 1988] und 34 % [Scardino 1989]. Diese historischen Kollektive variieren mit den eingeschlossenen Patientenkollektiven und kontrollierten nicht für die heute bekannten Prognoseparameter, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse noch deutlich schwieriger ist als im lokal begrenzten Stadium. Was aber sind Surrogat-Parameter, die einen Vorteil zugunsten eines radikal chirurgischen Vorgehens favorisieren, gegenüber der einzig sinnvollen Alternative der Strahlentherapie.

Zum einen erhält man ein exaktes Staging, vor allem auch was den Lymphknotenstatus angeht. Vielfach wird vor einer Strahlentherapie aus kurativer Intention bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kein Lymphknotenstaging in Form der Staginglymphadenektomie durchgeführt. Sollte sich jedoch bei der radikalen Prostatektomie ein lymphknotenpositives Stadium ergeben, kann entsprechend der Daten von *Messing* [1999] eine frühzeitige Hormontherapie die Prognose der Patienten verbessern (siehe auch Kapitel Vorgehen bei positiven Lymphknoten).

Der zweite Punkt, der für eine radikal chirurgische Therapie spricht, ist das Risiko lokaler Komplikationen bei Versagen der Strahlentherapie. Das Risiko eines Lokalrezidivs ist als sehr gering nach der radikalen Prostatektomie einzustufen. So war die 5-Jahres-Lokalrezidivrate bei lokal ausgedehnten Tumoren in der Serie der Mayo-Klinik [Amling 1997] nur 10 %, die Rate an Lokalrezidiven bei der Serie der urologischen Klinik der TU München (2003) nur 6 %. In den Serien der Strahlentherapie wird im lokal fortgeschrittenen Stadium von einer Lokalrezidivrate von 12–42 % bei einer Dosis bis 70 Gy berichtet [Perez 1993], neuere Serien mit einer Gesamtdosis von über 72 Gy geben immerhin noch um 17 % an.

Der dritte Punkt ist von besonderen Interesse für zukünftige Studien, da sich gezeigt hat, dass ein Ansprechen von experimentellen Therapien, z. B. die Chemotherapie, besser und länger ist bei Patienten, die den Primärtumor operativ entfernt haben (siehe oben).

Da die Komplikationsraten entsprechend dem Vorgehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind, sind aus den genannten Gründen keine Kontraindikationen bezüglich der Tumorlast gegen eine radikale Prostatektomie auch oder gerade im lokal fortgeschrittenen Stadium abzuleiten. Deswegen stellt die radikale Prostatektomie auch in diesem Stadium eine Standardtherapie dar.

Primäre Strahlentherapie
(F. Zimmermann, M. Adam)

Technik und Planung der perkutanen Strahlentherapie

Zahlreiche große, zumeist retrospektive Studien haben gezeigt, dass mit der perkutanen Strahlentherapie auch in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T2b bis T3, PSA > 10 ng/ml oder Glea-

son > 7) eine Heilung erzielt werden kann. Sie kann daher heute als eine Standardtherapie angesehen werden. Die Bedeutung der Strahlendosis wurde in zahlreichen Studien seit den 1990er Jahren untersucht, zuletzt auch in vier randomisierten Studien erwies sich eine Gesamtdosis von 74–79 Gy der Therapie mit 64-70 Gy signifikant hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens vor allem für lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome überlegen (siehe Tabelle 10). In

Tabelle 10. Ergebnisse der klinischen Studien zur perkutanen dosiseskalierten Radiotherapie: Überlegenheit höherer Strahlendosen vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren.

Autor	Jahr	Anzahl	Tumorstadien	Ergebnisse
Zelefsky	1998	743	PSA > 10 ng/ml oder T3 oder Gleason > 6	Rezidivfreies Überleben mit Dosis ≥ 75,6 Gy besser
Hanks	1998	232	PSA ≥ 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis > 76 Gy signifikant besser
Pollack	2000	1127	PSA > 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis > 78 Gy signifikant besser
Valicenti	2000	1465	Gleason 8–10	Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben mit Dosis > 66 Gy signifikant besser
Bey	2000	164	T1b–3 N0 M0	Ansprechen mit Dosis von 74–80 Gy besser
Kupelian	2001	292	T1–2, Gleason < 7, PSA ≤ 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis > 74 Gy signifikant besser
Martinez	2001	150	T1–2, Gleason > 4, PSA > 4 ng/ml oder T 3	Mit sequentiellen CT-Untersuchungen in der Planung 5–7,5 % mehr Dosis als mit herkömmlicher Planung sicher applizierbar
Michalski	2002	424	T1–2, Gleason < 7, PSA ≤ 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis > 72 Gy signifikant besser
Pollack	2002	305	T1–3 N0 M0, PSA Median 7,8 ng/ml Randomisiert 70 Gy vs. 78 Gy	Rezidivfreies Überleben bei initialem PSA> 10 ng/ml mit 78 Gy besser
Zietman	2005	393	T1–2 N0 M0, PSA Median 6,3 Randomisiert 70 Gy vs. 79 GyE Protonen	PSA-rezidivfreies Überleben mit 79 GyE besser
Beckendorf	2004	306	T2–3a N0 M0, PSA < 50 T 1, G3, 10 < PSA < 50 Randomisiert 70 Gy vs. 80 Gy	6 % UG und 2 % GI Grad III (n.s.)
Peeters	2006	669	T1b–4 Nx M0, Randomisiert 68 Gy vs. 78 Gy	PSA-rezidivfreies Überleben mit 78 Gy besser
Dearnaley	2007	843	T1b–3a N0 M0, PSA < 50 ng/ml; randomisiert 64 Gy vs. 74 Gy*	PSA-rezidivfreies und klinisches progressionsfreies Überleben mit 74 Gy besser

* Mit neoadjuvanter Hormontherapie in beiden Armen (PSA > 10 ng/ml bzw. Gleason > 6 bzw. Stadium T3).

Stadien mit intermediärem (T2b–T3 oder Gleason-Score > 7 oder PSA > 10 ng/ml) und auch mit hohem Risiko (zwei der genannten Faktoren) zeigte sich eine Abhängigkeit der lokalen Rezidivrate, des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von der Gesamtdosis. Eine gemeinsame Auswertung von 9 amerikanischen Zentren führte zu der Empfehlung, Gesamtdosen von etwa 72–76 Gy einzusetzen. Derzeit können Gesamtdosen von 74–78 Gy bei Verwendung konformaler Bestrahlungstechniken empfohlen werden, wobei eine optimale Schonung von Harnblase und Enddarm Grundvoraussetzung ist. Es sollten nicht mehr als 25-30 % der Rektumwand mehr als 70 Gy Gesamtdosis erhalten [Bey 2000, Kupelian 2000, Hanks 2002]. Ob eine weitere Eskalation sinnvoll ist, darf derzeit bezweifelt werden, da dann die Häufigkeit rektaler Nebenwirkungen im Rahmen dieser Studien trotz Einsatz der 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung und individueller Lagerungshilfen angesteigt [Storey 2000].

Dosiseskalationen bis zu Gesamtdosen über 80 Gy, zumeist auf der Basis einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie, scheinen zu keiner Zunahme der frühen urogenitalen oder intestinalen Nebenwirkungen zu führen [Zelefsky 2002]. Da im Rahmen der IMRT andere Zielvolumendefinitionen gewählt und nur Subsegmente mit einer erhöhten Dosis bestrahlt werden, langfristige Nachbeobachtungen fehlen [Teh 2002] und größere europäische Studien zur Dosiseskalation über 74 Gy fehlen, werden Strahlendosen über 74 Gy von europäischen Radioonkologen kritischer eingestuft werden als von amerikanischen Kollegen. Außerhalb klinischer Studien können daher bei konventioneller Fraktionierung derzeit nur Gesamtdosen von mindestens 72 Gy bei frühen Tumorstadien und von 74 bis maximal 78 Gy bei lokal fortgeschrittenen Tumoren empfohlen werden.

Für Patienten mit äußerst ungünstiger Risikokonstellation (Gleason 9–10 und PSA > 20 ng/ml) scheint zwar eine Dosiseskalation über 72 Gy von Vorteil zu sein, da sich in dieser Konstellation ein Vorteil hinsichtlich des PSA-rezidivfreien Überlebens abzeichnet [Zapatero 2005], nicht jedoch über 75 Gy hinaus [Hanks 2002]. Diese Patienten werden aufgrund einer sehr wahrscheinlichen Fernmetastasierung vermutlich überwiegend von einer längeren antiandrogenen Therapie profitieren.

Als lokoregionäre pelvine Lymphbahnen können im individuellen Falle die direkt periprostatischen und obturatorischen sowie die intern und extern iliakalen Lymphknoten (hypogastrische und präsakrale Lymphknoten in Höhe von SWK 1–2) eingeschlossen werden. Bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren werden teilweise auch die Lymphknoten entlang der beidseitigen Aa. iliacae communes eingeschlossen. In diesen Fällen ist die Bestrahlung in Bauchlage auf Lochbrett sinnvoll, da hiermit eine bessere Schonung der Dünndarmschlingen möglich ist. Es werden Gesamtdosen von 45 bis 50,4 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy eingesetzt.

Die bisherigen Publikationen zur Radiotherapie des Prostatakarzinoms mit Neutronen oder Protonen liefern unterschiedliche Ergebnisse. Die lokale Tumorkontrolle konnte durch eine Neutronentherapie verbessert werden (nach 5 Jahren 93 % bzw. 87 % versus 62 % bzw. 68 % mit Photonen). Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 60 % versus 40 %, waren aber nicht signifikant verschieden. Die akute Nebenwirkungsrate war nach Neutronentherapie mit 13 % RTOG III° (versus 4 %) und die späte mit 24 % RTOG III-VI° (versus 8 %) jeweils signifikant erhöht [Russel 1994].

Erste Erfahrungen mit der Protonentherapie zeigten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,2 Monaten bei entdifferenzierten Tumoren eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle aufgrund einer höheren lokalen Strahlendosis (75,6 Gy Photonen und Protonen versus 67,2 Gy Photonen) innerhalb des Beobachtungszeitraumes [Shipley 1995]. Es fand sich kein Einfluss auf das Gesamtüberleben. Durch die höhere Dosis kam es jedoch zu einer Zunahme der Nebenwirkungen (32 % rektale Blutungen versus 12 %). In einer aktuellen Veröffentlichung wurde für frühe Tumorstadien (T1–2b) mit einer konformalen Bestrahlung mit Protonen oder mit Photonen und Protonen bis 74–75 Kobalt äquivalenten Gy Gesamtdosis über ein 5-Jahres-Überleben von 97 % und ein biochemisch rezidivfreies Überleben von 88 % berichtet [Slater 1999]. Es wurden keine Nebenwirkungen RTOG III-IV° beobachtet. In einer weiteren randomi-

sierten Studie erfolgte eine Dosiseskalation mit Protonen bis zu einer Gesamtdosis von 79 Gy. Hierdurch kann es beim frühen Prostatakarzinom (cT1–2 N0 M0; PSA Median 6,3 ng/ml) zu einer signifikanten Verbesserung des PSA-rezidivfreien Überlebens [Zietman 2005].

Aus diesen Publikationen kann ebenso wie aus den Daten zur konformalen Strahlentherapie geschlossen werden, dass eine präzise Strahlenbehandlung mit Gesamtdosen von mehr als 72 Gy geeignet ist, der radikalen Prostatektomie vergleichbare lokale Tumorkontrollen und Heilungsraten zu erzielen, unabhängig von der Arten der Strahlen [Kupelian 2000, Shipley 1995, Slater 1999]. Durch die Verbesserung der Bestrahlungsplanung und -durchführung hat die Nebenwirkungsrate entscheidend abgenommen. Ein belegter Vorteil der Therapie mit Protonen oder Neutronen aus klinischen Studien fehlt, so dass ihr Einsatz vor allem aufgrund der hohen Kosten und geringen Verfügbarkeit nicht empfohlen werden kann.

Strahlentherapie des lokoregionären Lymphabflussgebietes

Obwohl Lymphknotenmetastasen häufig beim Prostatakarzinom zu finden sind, ist der Nutzen einer Strahlenbehandlung der pelvinen Lymphbahnen noch nicht endgültig geklärt.

Neben zahlreichen retrospektiven Studien mit Vorteilen zugunsten der lymphonodulären Radiotherapie [Ploysongsang 1992, Wiegel 1998] untersuchten auch drei randomisierte Studien die Wirkung einer elektiven Strahlentherapie:

- der pelvinen Lymphbahnen in frühen (T1–2) (RTOG 77-06) [Asbell 1988],
- der pelvinen Lymphbahnen in lokal fortgeschrittenen (> T2a bzw. PSA > 20, bzw. Gleason > 6) (RTOG 94-13) [Roach 2001 u. 2006] bzw.
- der paraaortalen Lymphbahnen in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T2b-3) (RTOG 75-06) [Pilepich 1986].

Die älteren Studien wurden durchgeführt, als die PSA-Bestimmung noch nicht eingeführt war und die diagnostischen einschließlich der bioptischen Verfahren erhebliche Mängel hatten. Aufgrund konzeptioneller Schwächen (Ungenauigkeiten der bildgebenden Stagingverfahren, kleine Zielvolumina, keine PSA-Werte, keine Sextantenbiopsie) bleibt trotz der RTOG-Studie 77-06 die Frage nach dem Wert einer pelvinen Strahlenbehandlung des frühen Prostatakarzinoms unbeantwortet, obwohl die Studien keinen signifikanten Unterschied bei der lokalen Tumorkontrolle und beim Überleben im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie der Prostataloge fanden [Asbell 1988].

Für lokal fortgeschrittene Tumorstadien (> T2a bzw. PSA > 20, bzw. Gleason > 6) mit höherem Risiko eines Befalls der pelvinen Lymphknoten (15–35 %) zeichnet sich hingegen ein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ab, wenn gleichzeitig zur Strahlenbehandlung der regionären Lymphbahnen auch eine kurzzeitige (4 Monate) antiandrogene Therapie erfolgt. Aufgrund der bislang kurzen Nachbeobachtung (Median 5,9 Jahre) sind zuverlässige Aussagen zum Gesamtüberleben noch nicht möglich [Lawton 2005], so dass bei der Vielzahl widersprüchlicher retrospektiver Studien [Perez 1996 , Ploysongsang 1992, Zagars 1987, Dirix 2006] die Indikation zur Strahlenbehandlung des Beckens aufgrund der damit verbundenen Toxizität weiterhin zurückhaltend gestellt werden darf [Dirix 2006]. Dabei sollte allerdings bedacht werden, dass viele Studien zum Stellenwert der Dosiseskalation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eine initiale Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses vorgenommen haben [Wang und Lawton 2008]. Wird die Strahlenbehandlung des Lymphabflusses geplant, so sollten die iliakalen internen und externen Lymphbahnen gleichermaßen eingeschlossen (bis zur Höhe L5/S1) und eine Gesamtdosis von 45–50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung vorgesehen werden.

Durch eine zusätzliche paraaortale Strahlenbehandlung konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens oder des tumorspezifischen Überlebens erreicht bzw. das Auftreten von Fernmetastasen verhindert werden. Die gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen waren zum Teil beträchtlich. Die paraaortale Strahlentherapie sollte deshalb nur als palliative Maßnahme bei nachgewiesenem lymphonodulären Befall, z. B. zur Verhinderung einer unteren Einflussstauung, durchgeführt werden [Pilepich 1986].

Die bislang veröffentlichten klinischen Daten zum Nutzen einer Strahlenbehandlung bei klinisch eindeutigen oder histologisch nachgewiesenen, aber subklinischen Lymphknotenmetastasen lassen den Schluss zu, dass durch die Bestrahlung des pelvinen Lymphabflusses eine Tumorkontrolle im Becken erreicht werden kann [Lawton 1997]. Ob hieraus auch eine Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens resultiert, hängt offensichtlich von der Ausdehnung und dem Muster des Lymphknotenbefalles ab. Liegt lediglich ein mikroskopischer Befall vor oder ist nur ein Lymphknoten betroffen, erscheint eine Begrenzung der Tumorerkrankung auf das Becken denkbar. Damit würde eine pelvine Bestrahlung den Tumor in toto erfassen und somit potenziell kurativ sein. Ihr Wert wird derzeit im Rahmen einer randomisierten Studie (ARO 95-3) geprüft. Bis zu den ersten Ergebnissen bleibt auch die Indikation zur Bestrahlung des tumorbefallenen pelvinen Lymphabflusses eine individuelle Entscheidung von Arzt und Patient [Partin 2001, Wiegel 1998]. Sie sollte in Kenntnis der Begleiterkrankungen sorgfältig abgewogen werden. Ältere Patienten mit ausgeprägten Risikofaktoren (Diabetes mellitus, ausgeprägter Arteriosklerose, Darmerkrankungen) sollten eher kleinräumig bestrahlt werden, da sie von einem möglichen, aber sicher erst nach vielen Jahren fassbaren Nutzen der Strahlenbehandlung der Lymphknoten kaum profitieren. Es ist dagegen sicher vertretbar, jüngeren Patienten die Option der lymphonodulären Bestrahlung anzubieten. Dabei sollte jedoch besprochen werden, dass wahrscheinlich nur eine Verzögerung der Tumorprogression erreichbar ist, die allerdings über Jahre Bestand haben kann und sogar zu einer Verbesserung des 5- und 10-Jahres-Überlebens führen könnte [Morris 1998, Zagars 2001]. Dies betrifft auch die Situation bei positiven Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie. Hier scheint durch eine kombinierte Hormon- und Strahlentherapie eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle und Verzögerung der Tumorprogression möglich. Ob hieraus gleichzeitig ein verbessertes Überleben resultiert, ist bislang ungeklärt [Chodak 2002].

Technik der interstitiellen Strahlentherapie

In der Brachytherapie mit hoher Dosisleistung (High-dose-rate, HDR) werden temporäre Afterloading-Implantationen mit bewegten Strahlern (Iridium-192) vorgenommen. Diese Therapie wird zumeist bei intermediären oder lokal fortgeschrittenen Tumoren als Dosisboost in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer perkutanen Strahlentherapie durchgeführt. Es werden Gesamtdosen von 12–30 Gy mit der HDR in 2–4 Fraktionen zu 6–10 Gy (dosiert auf die Oberfläche der Prostata) und 30–54 Gy mit der konventionell fraktionierten perkutanen Radiotherapie bis zu kumulativen Gesamtdosen zwischen 58 und 80 Gy innerhalb von 6–7 Wochen appliziert [Kovács 2005]. Um die verschiedenen Dosierungskonzepte vergleichen zu können, sollten neben der Dosisleistung auch die D90, D100, V100, V150 und V200 dokumentiert werden.

In Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie von 45 Gy liegen die empfohlenen Gesamtdosen der permanenten interstitiellen Therapie bei 100 Gy (Pd) bzw. 110 Gy (Jod). Maximaldosen von 150 % der tumorumschließenden Dosen sollten an der Urethra nicht überschritten werden [Blasko 2002].

Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie

Aus einer Reihe von retrospektiven Erhebungen mit großen Patientenzahlen und langjähriger Nachbeobachtung kann geschlossen werden, dass die Heilungsraten nach definitiver Strahlentherapie denjenigen nach radikaler Prostatektomie im Wesentlichen entsprechen. Die zwei bislang durchgeführten randomisierten Studien, in denen ein operatives Vorgehen mit einer radioonkologischen Behandlung verglichen wurden, können aufgrund mangelhafter Studiendurchführung bzw. teilweise veralteter Bestrahlungstechniken nicht zur Klärung beitragen [Akakura 1999, Paulson 1982]. Im Gegensatz dazu zeigt eine aktuelle vergleichende Analyse eher bessere Ergebnisse für die perkutane Strahlentherapie, wenn diese in Kombination mit einer hormonellen Behandlung durchgeführt wurde [Fletcher 2006]. Diese Daten erklären auch die Veränderung der Indikationsstellung in den USA und in Europa zwischen 1990 und 2005, wo die relative Häufigkeit der radikalen Prostatektomie von 65 % (USA) bzw. 71 % (Europa) auf 33 % bzw. 59 % abgenommen und die der anderen kurativen Verfahren gleichzeitig zugenommen hat (vor allem der Brachytherapie von 5 % auf 36 % bzw. 13 %) [Djavan 2007]. Mit Gesamt-

dosen über 74 Gy bzw. über 72 Gy wurden signifikant bessere lokale Tumorkontrollen und ein verbessertes biochemisch rezidivfreies Überleben (87 % nach 8 Jahren) erreicht als mit niedrigeren Strahlendosen. In diesen Stadien sollten die Prostata und zumindest die prostatanahen Teile der Samenblasen, ggf. auch die gesamten Samenblasen, sowie der in der Kernspintomographie sichtbare makroskopische Tumor bis zu einer Gesamtdosis von 74 bis maximal 78 Gy bestrahlt werden.

Ergebnisse der interstitiellen Strahlentherapie
Mit der kombinierten perkutanen und interstitiellen Strahlentherapie können progressionsfreie Überlebensraten nach 5 Jahren von etwa 60 % bei T3-Tumoren und von über 80 % in früheren Tumorstadien (cT1c–2b) erreicht werden. Bei hoch- und mittelgradig differenzierten Tumoren (Gleason < 7) mit prätherapeutischen PSA-Werten unter 10 ng/ml sind sogar Tumorkontrollen von über 90 % möglich. Es werden gute Langzeitergebnisse mit einem PSA-rezidivfreien Überleben von 87 % noch nach 14 Jahren berichtet [Dattoli 2007]. Im Rahmen einer randomisierten Studie konnte durch die lokale Dosiseskalation mittels temporärer Brachytherapie (40 Gy perkutane Strahlentherapie mit 35 Gy Brachytherapie über 48 Stunden) eine signifikante Besserung des rezidivfreien Überlebens gegenüber einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie (66 Gy) erzielt werden [Sathya 2005]. Die kombinierte Therapie ist gut verträglich. Eine Zunahme der Nebenwirkungen gegenüber einer hinsichtlich der biologischen Dosis vergleichbaren alleinigen perkutanen Strahlentherapie war in den bisherigen Studien nicht zu verzeichnen [Kovács 2005, Dattoli 2007]. Auf eine optimale Schonung des Rektums auch im Rahmen der Afterloadingtherapie ist jedoch unbedingt zu achten (z. B. 50 % der Afterloadingdosis sollten in weniger als 7 % des Rektums ankommen), um eine geringe Rate später rektaler Blutungen zu verursachen [Akimoto 2006]. Für fortgeschrittene Karzinome (ab cT3, Gleason 8-1 bzw. PSA > 20 ng/ml) scheint der gleichzeitige Einsatz einer hormonellen Therapie sinnvoll [Izard 2006].

Eine Alternative ist die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer permanenten interstitiellen Brachytherapie, wobei letztere vor oder nach der externen Radiotherapie vorgenommen werden kann [Sylvester 2007, Potter 2002]. Es werden etwa 45 Gy perkutan und zwischen 105 und 110 Gy interstitiell appliziert. Mit dieser kombinierten Therapie sind PSA-rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 85 % für intermediäre und von knapp 70 % für lokal fortgeschrittene Karzinome erreichbar. Da es in diesen Stadien zu einer Tumorausdehnung weit über die Grenzen der Prostata hinaus kommen kann (bis zu 12 mm) [Teh 2003], ist vor allem dorsal und dorsolateral auf eine gute Erfassung der Tumorausläufer auch im Rahmen der interstitiellen Therapie zu achten. Eine gleichzeitige Hormontherapie scheint in dieser Situation ebenfalls sinnvoll [Saghal und Roach 2007].

Im Gegensatz zum kombinierten Vorgehen treten nach der alleinigen LDR-Brachytherapie in intermediären Tumorstadien (cT2b–3a, Gleason 7, PSA 10–20 ng/ml) Tumorrezidive bei 10–55 % der Patienten innerhalb von 2–5 Jahren und bei fortgeschrittenen Tumoren (PSA > 20 ng/ml oder Gleason > 7) in 20–70 % der Patienten auf, so dass diese Tumorstadien nicht mit den derzeit verfügbaren Seed-Techniken behandelt werden sollten [Sylvester 2002].

Nebenwirkungen der Strahlentherapie
Eine definitive Radiotherapie der Prostata kann mit Nebenwirkungen an der perianalen Haut, dem Urogenitaltrakt und dem Enddarm verbunden sein. Durch den Einsatz der 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung und der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) können steile Dosisgradienten zwischen dem zu bestrahlenden Zielgebiet (Prostata, ggf. mit Einschluss der Samenblasen und pelvinen Lymphbahnen) und den umliegenden Normalgeweben erzielt werden. In vier randomisierten und zahlreichen Phase-I/II-Studien wurde der Vorteil der konformalen Strahlentherapie gegenüber der herkömmlich geplanten perkutanen Hochvolttherapie hinsichtlich einer Reduktion der Nebenwirkungsrate belegt. Schwere Nebenwirkungen des intestinalen wie des urogenitalen Traktes (RTOG III°) werden bei weniger als 5 % der behandelten Patienten beobachtet. Nebenwirkungen RTOG IV° sind eine Seltenheit geworden. Aufgrund der eindrucksvollen klinischen Ergebnisse sollte eine perkutane konformale Strahlentherapie daher ausnahmslos mit Linearbeschleu-

nigern auf der Basis einer 3-dimensionalen Bestrahlungsplanung durchgeführt werden. Die Vorteile einer intensitätsmodulierten perkutanen Radiotherapie wurden in mehreren Phase-II-Protokollen belegt [Kupelian 2007, Vora 2007, Zelefsky 2006]. Mit kumulativen Strahlendosen von 70 bis 86 Gy, zum Teil mit geänderten Dosisverschreibungen, wurden schwere späte Nebenwirkungen (> Grad II) bei weniger als 3 % der Patienten im Bereich des Rektums und bei 1–6 % im Bereich der Harnwege gesehen [Cahlon 2008]. Randomisierte Studien zum Stellenwert der IMRT liegen nicht vor und scheinen aufgrund der bisherigen guten klinischen Daten auch verzichtbar. Ob allerdings in jedem Fall eine IMRT erforderlich ist, wurde bislang nicht untersucht. Man wird dies individuell nach den individuellen anatomischen Gegebenheiten und regionalen Verfügbarkeiten entscheiden.

In den meisten klinischen Studien wurden konventionelle Fraktionierungen eingesetzt, zumeist 1,8 bis 2,0 Gy Einzeldosis. Es existieren jedoch Hinweise auf ein niedriges α/ß-Verhältnis des Prostatakarzinoms, so dass eine hypofraktionierte Strahlentherapie von Vorteil sein könnte. Befürchtungen, dass hierdurch die Rate an schwerwiegenden Komplikationen vor allem des Rektums ansteigen würde, konnten bereits durch die Ergebnisse britischer Studien aus den 1980-iger und 90-iger Jahren entkräftet werden [Livesy 2003]. Mit Einzeldosen von 3,13 Gy bzw. 6,0 Gy lag die Häufigkeit schwerer später Nebenwirkungen nicht höher als bei herkömmlichen Fraktionierungsschemata. Auch in aktuelleren Publikationen und in randomisierten Studien kam es durch den Einsatz höherer Einzeldosen nur vereinzelt zu einem Anstieg der chronischen Nebenwirkungen. Da das optimale Vorgehen – vor allem hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens noch nicht geklärt ist – kann der Einsatz höherer Einzeldosen außerhalb von Studien nicht empfohlen werden, selbst wenn modernste Bestrahlungstechniken eingesetzt werden (IGRT, IMRT, stereotaktische Strahlentherapie) [Mohan 2000, Xia 2001, Mott 2004, Miles und Lee 2008].

Risikofaktoren für die Entstehung später radiogener Folgen an Normalgeweben sind bestehende vaskuläre Veränderungen (z. B. bei Diabetes mellitus) und lokale operative Eingriffe (TURP, radikale Prostatektomie). Die vollständige Rückbildung der Harninkontinenz vor Beginn einer postoperativen Radiotherapie sollte abgewartet werden, um die Gefahr einer dauerhaften Inkontinenz so gering wie möglich zu halten. Der Patient kann mit Biofeedback, Anticholinergika und α-Rezeptorblockern behandelt werden, um die Rückbildung der Inkontinenz zu beschleunigen. Operative Verfahren sollten erst dann eingesetzt werden, wenn die konservativen Behandlungen keinen Erfolg bringen [Steele und O'Leary 2002].

Im Vordergrund der akuten radiogenen Nebenwirkungen bei perkutaner Strahlentherapie stehen eine ausgeprägte Dys- und Pollakisurie (CTC III°), die bei 50 % der Patienten auftreten können. Hämatochezie und Schleimauflagerungen des Stuhlganges kommen ebenso wie eine Dermatitis im Dammbereich und der Perianalregion deutlich seltener vor. Die genannten Nebenwirkungen klingen bei den meisten Patienten innerhalb von 2–6 Wochen nach Ende der Strahlenbehandlung auch ohne Begleitbehandlung vollständig ab.

Typische Nebenwirkungen der Brachytherapie sind ein akuter zu katheterisierender Harnverhalt aufgrund einer Schwellung der Prostata bei 3–22 % der Patienten und eine zumeist über wenige Monate anhaltende Dysurie mit milder Urge-Inkontinenz. Schwerwiegende Symptome (CTC III°) treten bei weniger als 2 % der Patienten auf und betreffen neben der Obstruktion der Urethra auch eine dauerhafte Inkontinenz. Da diese Nebenwirkungen bei einer Seed-Implantation nach operativen Eingriffen häufiger auftreten, wird von einer interstitiellen Behandlung mit Permanentimplantaten nach TURP abgeraten. Eine radiogene Proktitis ist bei 2–9 % der Patienten beschrieben. Sie tritt innerhalb des ersten Jahres auf und bildet sich zumeist spontan zurück. Von Nachteil ist die hohe Strahlenbelastung des neurovaskulären Bündels, so dass eine Abnahme der Potenz bei 70 % der Patienten innerhalb von 6 Jahren und eine Impotenzrate von 40 % beschrieben sind. Dieser unerwünschte Effekt ist mit den Beobachtungen nach radikaler Prostatektomie vergleichbar und höher als nach alleiniger perkutaner Strahlenbehandlung. Sowohl höhere Strahlendosen als auch vorbestehende Potenzstörungen der zumeist älteren Pa-

tienten erhöhen das Risiko einer dauerhaften kompletten Impotenz [Blasko 2002].

Eine prophylaktische Behandlung akuter wie chronischer radiogener Effekte an der Haut und den Schleimhäuten von Harnblase und Rektum ist nicht sinnvoll. Hierfür stehen keine sicher wirksamen Substanzen zur Verfügung. Ein strenges Reinigungs- oder Badeverbot, wie es häufig noch gefordert wird, ist nicht erforderlich [Zimmermann 1998], tägliche Sitzbäder unter Zusatz von Kamille werden empfohlen. Seife sollte nicht angewandt werden. Feuchte Epitheliolysen in der Analfalte können mit Adstringentien lokal behandelt werden (z. B. Pinselungen mit Gentianaviolett/Fuchsinrot, Sitzbäder mit Kamille).

Unklares Fieber und ausgeprägte Dysurien sollten mittels Keimuntersuchung im Mittelstrahlurin abgeklärt werden. Bei nachgewiesenen Keimen ist eine antibiotische Therapie entsprechend dem Antibiogramm sinnvoll. Rein radiogene Zystitiden können erfolgreich symptomatisch mit einem selektiven alpha-1-Blocker behandelt werden.

Die Therapie der akuten Proktitis mit Stuhldrang, Durchfall und Hämatochezie ist rein symptomatisch. Es können eiweißreiche, fett- und ballaststoffarme, laktosefreie Diät, Antidiarrhoika (Kohlekompretten, Kaoprompt oder Imodium) und systemisch wirksame Schmerzmittel eingesetzt werden. Bei ausgeprägteren Beschwerden der Proktitis können steroidhaltige Suppositorien oder eine Therapie mit essentiellen Fettsäuren sinnvoll sein [Zimmermann 1998 u. 2001].

Späte Nebenwirkungen, die noch Jahre nach einer Strahlenbehandlung auftreten können, werden ebenfalls primär konservativ mit den zuvor genannten Therapeutika behandelt. Endoskopische Eingriffe, eventuell auch lokale Spülungen mit Adstringentien (Wasserstoffsuperoxid, Silbernitrat) sind bei ausgeprägten Blutungen und Versagen der konservativen Therapien sinnvoll, ebenso wie eine lokale Laserkoagulation (Argon-Beamer) und möglicherweise auch eine hyperbare Sauerstofftherapie. Operative Eingriffe kommen nur sehr selten und auch nur dann infrage, wenn alle anderen Therapieversuche fehlgeschlagen sind [Zimmermann 2001, DEGRO-Leitlinien zur supportiven Therapie 2007, im Internet unter DEGRO.org].

Vorgehen bei positiven Lymphknoten *(H. van Randenborgh)*

Bei bis zu 15 % der operierten Patienten sind tumorbefallene Lymphknoten histopathologisch nachweisbar. Das Risiko, positive Lymphknoten vorzufinden, ist abhängig vom präoperativen PSA-Wert, Gleason-Score und klinischem T-Stadium (siehe auch Risikotabelle von D'Amico, Tabelle 11). Unklarheit herrscht nach wie vor, ob eine radikale Prostatektomie beim Nachweis von tumorbefallenen Lymphknoten durchgeführt werden sollte. Die Expertenmeinung in der Literatur der letzten Jahre tendiert zunehmend dazu, dass eine radikale Prostatektomie trotz positivem Lymphknotenstatus zu empfehlen ist. Die rezidivfreien Überlebensdaten dieser Patienten nach 5 und 10 Jahren betrugen in wenigen retrospektiven Studien 80 % und 65 % [Daneshemand 2004]. Unabhängige Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben der Patienten sind das pT-Stadium, die Anzahl der positiven Lymphknoten, die Lymphgefäßinvasion und das Grading [Hofer 2005]. *Daneshemand* und Mitarbeiter fanden in ihrer retrospektiven Studie heraus, dass das 10-Jahres-rezidivfreie-Überleben bei Patienten mit 1 oder 2 positiven Lymphknoten 73 % und 70 % betrug, bei Pa-

Tabelle 11. Risikostratifizierung nach *d'Amico* [1998 u. 2006].

Variable	Risiko		
	Niedrig	Intermediär	Hoch
PSA	< 10 ng/ml	10–20 ng/ml	> 20 ng/ml
Gleason-Score	< 6	7	> 8
Klinisches Stadium	T1 oder T2	T2b	T2c
PSA-Anstiegsgeschwindigkeit	< 2,0 ng/ml/Jahr		> 2,0 ng/ml/Jahr

tienten mit 5 oder mehr befallen Lymphknoten nur noch 49 %.

Die Bedeutung der frühen ablativen Hormontherapie für Patienten mit positiven Lymphknoten nach radikaler Prostatektomie ist insbesondere durch die Studien von *Messing* untermauert worden.

In einer prospektiven Studie haben *Messing* und Mitarbeiter 98 Patienten mit positiven Lymphknoten 12 Wochen nach radikaler Prostatektomie in einen Arm mit sofortiger Androgendeprivation und in einen mit verzögerter Behandlung randomisiert [Messing 1999]. In dem Arm mit sofortiger Therapie waren nach 7,2 Jahren 2/46 Patienten am Prostatakarzinom verstorben, 18,5 % hatten eine Progression erlitten. Nach verzögerter Behandlung waren 16/52 Patienten am Karzinom verstorben und 75 % progredient.

Die im Lancet 2006 veröffentlichen Langzeitdaten bestätigten diese Ergebnisse. Bei einem medianen Follow-up von 11,9 Jahren zeigten die Patienten, die eine sofortige Hormonablation erhielten, einen signifikant besseres Gesamt-, krankheitsspezifisches und progressionsfreies Überleben [Messing 2006].

In einer retrospektiven Untersuchung haben *Wijburg* und Mitarbeiter insgesamt 91 Patienten verglichen, bei denen aufgrund von positiven Lymphknoten die radikale Prostatektomie abgebrochen wurde. 59 Patienten erhielten eine sofortige, 33 Patienten eine verzögerte Hormontherapie. In der sofortigen Behandlungsgruppe waren 29/59 Patienten (39 %) am Karzinom verstorben, nach verzögerter Hormontherapie nur 7/33 (21 %). Insgesamt sind die Ergebnisse beim Vergleich der Studien schlechter als bei RP + PLA plus sofortiger Behandlung. Die EAU empfiehlt als Standardbehandlung die Hormontherapie. Die Kombination von radikaler Prostatektomie und sofortiger Hormontherapie bei Patienten mit positiven Lymphknoten scheint eine sinnvolle Therapieoption zu sein, die Ergebnisse von *Messing* müssen noch in größeren Serien bestätigt werden.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Neoadjuvante Therapie vor radikaler Prostatektomie *(H. van Randenborgh)*

Das Konzept der neoadjuvanten Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms ist seit vielen Jahren bekannt und wurde wiederholt propagiert zur Verbesserung der Operabilität, der lokalen Tumorkontrolle und des tumorfreien Überlebens, sowie der Elimination potenzieller Mikrometastasen. Durch eine neoadjuvante Hormontherapie kommt es zu einem erheblichen Downstagingeffekt, d. h. der Anteil organbegrenzter Prostatakarzinome ist nach neoadjuvanter Hormontherapie deutlich erhöht [Labrie 1994, Soloway 1995, Paul 2001]. Bezüglich eines möglichen Downgradingeffektes liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Einige Arbeitsgruppen können keine Veränderung des Tumorgrades unter Hormontherapie finden [Paul 2001], wohingegen andere Arbeitsgruppen durchaus eine Verringerung des Tumorgrades feststellen konnten [Van Poppel 1995]. Eine Verbesserung der Operabilität wird häufig als Grund für die neoadjuvante Hormontherapie angeführt. Hierbei soll über eine Reduktion der Prostata- und Tumorgröße die Operation erleichtert werden [Sneller 1992], als Gegenargument wird häufig eine Verschwielung des Gewebes unter Hormontherapie mit dem gegensätzlichen Effekt angeführt [Schulman 1996]. Nach heutigem Erkenntnistand hat die neoadjuvante Hormontherapie keinen Einfluss auf die Operabilität, kann aber das nervprotektive Vorgehen erschweren [Paul 2001, Soloway 1995]. Der Effekt des Downstaging ist für den Patienten allerdings nur von Vorteil, wenn er sich in einer Reduktion der Progressrate nach der radikalen Prostatektomie auswirkt. Die Ergebnisse hierbei sind jedoch enttäuschend. Es konnte kein Vorteil der neoadjuvanten Hormontherapie bezüglich Tumorprogress gegenüber den nicht vorbehandelten Patienten gefunden werden [Aus 1998, European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer 1997]. Neue Aspekte einer neoadjuvanten Therapie beim Prostatakarzinom umfassen eine längere Vorbehandlungsphase, statt der allgemein üblichen 3 Monate werden 9 Monate diskutiert, da nach 9 Monaten der maximale apoptotische Effekt der Hormontherapie

zu erwarten ist. In einer kanadischen Studie wurden 549 Patienten untersucht, die vor radikaler Prostatektomie über 3 oder 8 Monate eine einfache Androgenblockade erhielten. Bei den Patienten, die neoadjuvant über 8 Monate behandelt wurden, war der PSA-Nadir und die Rate an positiven Absetzungsrändern signifikant niedriger. Nach einem Follow-up von 4 Jahren konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PSA-freien Überlebens festgestellt werden [Klotz 2003].

Neue Ansätze einer neoadjuvanten Therapie insbesondere bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und Hochrisiko-Prostatakarzinom sind die alleinige Chemotherapie oder eine Kombination aus einer Hormon- und Chemotherapie.

Beide Therapieformen befinden sich in der klinischen Prüfung bei Hochrisikopatienten. Das derzeit wirksamste Zytostatikum zur Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom ist Docetaxel. In einer präliminären Studie behandelten *Oh* Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom neoadjuvant über 2 Monate mit Docetaxel (36 mg/m^2 KOF, wöchentliche Gabe). Danach erfolgte eine Reevaluierung; Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, erhielten für weitere 4 Monate Chemotherapie bevor dann bei 15 Patienten eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Bei 66 % der Patienten kam es zu einem signifikanten PSA-Abfall. Bei allen Patienten war im histopathologischen Präparat Tumor nachweisbar. Bei keinem Patienten waren die Lymphknoten tumorbefallen [Oh 2001]. *Dreicer* und Mitarbeiter behandelten in einer Phase-II-Studie 29 Patienten mit hohem Rezidivrisiko über 6 Wochen mit 40 mg/m^2 KOF Docetaxel wöchentlich. Bei 79 % der Patienten kam es zu einem signifikanten PSA-Abfall. Im histopathologischen Präparat war bei allen Patienten Tumor nachweisbar. Nach einem medianen Follow-up von 23 Monaten waren 20 Patienten (69 %) krankheitsfrei. Alle Patienten haben die Therapie gut vertragen, es kam zu keiner erhöhten perioperativen Morbidität.

Konety [2004] behandelten in ihrer Phase-I/II-Studie 36 Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (> cT3b, Gleason 8–10, PSA > 20 ng/ml). Alle Patienten erhielten durchgehend eine Hormonablation und 4 Zyklen einer Kombinations-Chemotherapie aus Paclitaxel, Carboplatin und Estramustin, bevor die radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Bei 39 % kam es zu einem Downstaging, bei 22 % war der Absetzungsrand positiv (R1). Es wurde keine erhöhte operative Morbidität festgestellt. Bei einem medianen Follow-up waren 45 % der Patienten ohne ein biochemisches Rezidiv, allerdings erlitten 22 % eine thromboembolische Komplikation.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine neoadjuvante Hormontherapie oder Hormon-Chemotherapie vor einer radikalen Prostatektomie derzeit als experimentell anzusehen ist und daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden sollte. Die derzeitige Datenlage lässt lediglich die Annahme zu, dass in ausgesuchten Fällen ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom durch das zu erwartende Downsizing und Downstaging einer neoadjuvanten Therapie in ein besser operables Stadium übergeführt werden kann. Die alleinige Diagnose eines Prostatakarzinoms sollte den Urologen und Onkologen nicht dazu verleiten eine Hormontherapie sofort einzuleiten, da weder aus tumoronkologischen Gründen noch aus operativen und ökonomischen Gründen hierfür eine rationale Basis derzeit besteht.

Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie
(F. Zimmermann, M. Adam)

Eine zusätzliche Hormontherapie in den frühen Stadien des Prostatakarzinoms wird diskutiert, scheint jedoch nach den aktuelleren Daten mit Strahlendosen über 70 Gy hinfällig zu sein. In allen bisher publizierten Studien zur medikamentösen Hormontherapie (LHRH-Antagonisten oder periphere antiandrogene Therapie) konnte für die Subgruppe der frühen und gut differenzierten Prostatakarzinome weder ein Vorteil beim Überleben noch beim progressionsfreien Überleben gezeigt werden [Crook 2004, Iversen 2006, See 2006]. Derzeit gibt es somit keinen Hinweis darauf, dass durch eine Hormontherapie irgendein signifikanter Vorteil für den Patienten erzielt werden kann [Chodak 2002, Wilt 2008]. In frühen Tumorstadien (< cT2b, PSA < 10 ng/ml, Gleason 2–6) sollte auf eine begleitende

Hormontherapie aufgrund der guten Ergebnisse mit der alleinigen Radiotherapie somit verzichtet werden [Chodak 2002].

Die Kombination einer Androgendeprivation mit einer perkutanen Strahlentherapie wurde überwiegend bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen in mehreren großen randomisierten prospektiven klinischen Studien getestet. Dabei wurden zwei grundsätzlich verschiedene Wechselwirkungen beurteilt:

– Die neoadjuvante Hormontherapie mit dem Ziel einer Verkleinerung der Prostata und damit des Zielvolumens zur Vorbereitung der Strahlentherapie und die

– Bedeutung einer Langzeit-Hormontherapie (> 2 Jahre) zur Verbesserung der lokalen und systemischen Tumorkontrolle.

Ein Synergismus zwischen Hormon- und Strahlentherapie über eine hormonabhängige Reduktion der klonogenen Zellen, Induktion der Apoptose und Zellshift in strahlenempfindliche Phasen des Zellzyklus werden als Mechanismus diskutiert. Die Art der Hormontherapie scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen, so dass eine vollständige Blockade durch eine kombinierte Hormontherapie nicht erforderlich ist. Hierdurch scheint nur die Nebenwirkungsrate erhöht zu werden. Die optimale kombinierte Hormon- und Radiotherapie ist jedoch trotz zahlreicher Studien bislang nicht geklärt. Empfehlungen sind dennoch möglich. Die Nebenwirkungen solch einer Behandlung (Anämie, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Osteoporose, Hitzewallungen, Impotenz, Gynäkomastie) sind gegenüber den Vorteilen der Therapie unter Berücksichtigung der Wünsche und des Alters der Patienten sorgfältig abzuwägen.

Bei den intermediären Tumorstadien (T3 NX und Gleason 2–6; T1–2 NX und Gleason 7; T1–2 G3; T3–4 GX N0) konnte bereits durch eine kurzzeitige neoadjuvante Hormontherapie (4–6 Monate) eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens erzielt werden. Durch die hormonbedingte Verkleinerung der Prostata und damit des Zielvolumens der Strahlentherapie scheint es zu einer Verringerung des Risikos von späten radiogenen Folgen an Normalgeweben zu kommen. Einen signifikanten Effekt bezüglich des Gesamtüberlebens hat man durch die begleitende, kurzzeitige Hormontherapie nicht gefunden [Chodak 2002, Lee und Sandler 2008]. Mit einer langfristigen Hormontherapie (3 Jahre) konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren erzielt werden (78 % versus 62 %) [Bolla 2002]. Es ist jedoch unklar, ob die Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens nicht auch mit einer Dosiseskalation der perkutanen Radiotherapie erreicht werden kann, da in den Studien der RTOG und der EORTC nur Gesamtdosen bis 70 Gy ohne Einsatz der konformalen oder intensitätsmodulierten Strahlentherapie eingesetzt wurden [Roach 2007, Lee und Sandler 2008].

In lokal fortgeschrittenen Stadien (ab T3 und Gleason > 7 bzw. TX und Gleason 8-10) kann eine der Strahlentherapie vorgeschaltete Hormontherapie den Vorteil einer Größenreduktion des Zielvolumens durch Reduktion der Zahl der Tumorzellen und damit die Möglichkeit einer kleinräumigeren, schonenderen Radiotherapie bieten, gleichzeitig vermutlich auch eine Verbesserung des Überlebens [Chodak 2002, Roach 2001]. Für eine über die Strahlenbehandlung hinaus adjuvant vorgenommene längere (> 3 Jahre) [Pilepich 2005, Lawton 2001, Horwitz 2001 u. 2008] oder eventuell auch dauerhafte Hormontherapie (Orchiektomie oder medikamentöse Androgenblockade) [Granfors 1998 u. 2006, Denham 2005] ist eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des rezidivfreien Überlebens belegt (Tabelle 12). In jedem Fall sollte jedoch der Wunsch des Patienten nach einem Erhalt der sexuellen Potenz gegenüber den belegten Verbesserungen der lokalen Tumorkontrolle und des tumorspezifischen Überlebens bei zusätzlicher Hormontherapie mit dem Patienten berücksichtigt werden.

Ob eine zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie (Estramustin, Taxane) eine Verbesserung der Ergebnisse bewirkt, wird derzeit noch getestet. Außerhalb klinischer Studien ist diese Behandlung aufgrund des fehlenden Nachweises einer erhöhten Heilungsrate bei sicher vermehrter Toxizität nicht zu empfehlen.

Für Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen ist ein Überlebensvorteil durch eine zusätzliche, über die Radiothera-

Tabelle 12. Ergebnisse der randomisierten Studien zur perkutanen konformalen Strahlentherapie (RT) +/- Hormontherapie (HT): Signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch die adjuvante Langzeithormontherapie bei Patienten mit hohem Risiko (T3 oder N+ und Gleason > 7); signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch die neoadjuvante Hormontherapie bei Patienten mit mittlerem Risiko T2b–3 Gleason 2–6).

Autor	Jahr	Pat.	Klinische Tumorstadien	Therapie	Überleben (%)	Signifikanz (p)
Zagars	1988	78	T3	RT RT + HT	35 % DFS (15 J.) 63 % DFS (15 J.)	0,008
Laverdiere (Canada)	1997	120	T2a–4	RT RT + HT neo 3 Monate RT + HT neo/adjuvant 11 Monate	62 % pos. PE (2 J.) 30 % pos. PE (2 J.) 4 % pos. PE (2 J.)	< 0,001
Granfors	1998 und 2006	91	T1–4 pN 0-3 M0	RT RT + Orchiektomie	39 % OS (9 J.) 62 % OS (9 J.)	0,02
Corn (Subgruppe der RTOG 85-31)	1999	139	pT3 postoperativ M0	RT RT + HT adjuvant	42 % DFS (5 J.) 65 % DFS (5 J.)	0,002
Roach (RTOG 86-10)	2008	456	T2–4 Nx M0	RT RT + HT neo 4 Monate	3,4 % DFS (10 J.) 11,2 % DFS (10 J.)	< 0,0001
Roach (RTOG 94-13)	2001	1323	T2c–4 Nx M0 oder PSA > 10 oder GS > 7	Becken-RT + HT neo; keine Becken-RT/HT	61 % DFS (4 J.) 45–49 % DFS (4 J.)	0,005
Lawton bzw. Pilepich (RTOG 85-31)	2001 und 2005	945	T2 N+ T3 Nx pT3 postop.	RT RT + HT adjuvant bis zur Progression	39 % OS (10 J.) 49 % OS (10 J.)	0,002
Lawton (Subgruppe der RTOG 85-31)	2001	298	Gleason 8-10	RT RT + HT adjuvant	24 % DFS (8 J.) 37 % DFS (8 J.)	0,019
Horwitz (Subgruppe der RTOG 85-31 und 86-10)	2001	993	T2b–4 N0 M0	RT RT + HT neo 4 Monate RT + HT adjuvant	14 % DFS (8 J.) 27 % DFS (8 J.) 52 % DFS (8 J.)	< 0,0001
Bolla (EORTC 22863)	2002	412	T1–2 G3 Nx T3–4 Gx Nx	RT RT + HT adjuvant (3 Jahre)	62 % OS (5 J.) 78 % OS (5 J.)	0,0002
Laverdiere	2004	161	T2–3 G3 Nx	RT RT + HT neo 3 Monate RT + HT 10 Monate	42 % DFS (7 J.) 66 % DFS (7 J.) 69 % DFS (7 J.)	0,0009
D'Amico	2004	206	T1–2 G3 Nx T3–4 Gx Nx	RT RT + HT adjuvant (6 Monate)	78 % OS (5 J.) 88 % OS (5 J.)	0,04

Tabelle 12. Ergebnisse der randomisierten Studien zur perkutanen konformalen Strahlentherapie (RT) +/- Hormontherapie (HT): Signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch die adjuvante Langzeithormontherapie bei Patienten mit hohem Risiko (T3 oder N+ und Gleason > 7); signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch die neoadjuvante Hormontherapie bei Patienten mit mittlerem Risiko T2b–3 Gleason 2–6). *(Fortsetzung)*

Autor	Jahr	Pat.	Klinische Tumorstadien	Therapie	Überleben (%)	Signifikanz (p)
Crook	2004	378	T1c–4 G2–3 N0 Med. PSA 9,7	RT + HT neo 3 vs. 8 Monate	61 % DFS (5 J.) 62 % DFS (5 J.)	0,61
Denham~ (TROG 96.01)	2005	818	T1–2 G3 Nx T3–4 Gx Nx	RT RT + HT neo 3 vs. 6 Monate	32 % DFS (5 J.) 49 % DFS (5 J.) 52 % DFS (5 J)	< 0,0001 bzw. 0,165
McLeod #	2006	1370	T1–2 N0–x T3–4 Nx oder Tx N+	RT RT + HT adjuvant (5 Jahre oder bis Progression)	7,1 Jahre Med. DFS 8,8 Jahre Med. DFS (DFS-/OS-Vorteil nur für fortgeschrittene Stadien)	< 0,0001
Horwitz (RTOG 92-02)	2008	1554	T2c–4 N0–1 M0 PSA < 150 ng/ml	RT + HT adjuvant 4 vs. 28 Monate	13,2 % DFS (5 J.) 22,5 % DFS (5 J.)	< 0,0001
D'Amico*	2007	412	T3–4 Gx N0 T1–2 G3 N0	RT + HT adjuvant 6 Monate vs. 3 Jahre	Kein Unterschied im Gesamtüberleben	0,7

OS = Gesamtüberleben; DFS = krankheitsfreies Überleben; PE = Probeentnahme; RT = Radiotherapie; HT = Hormontherapie; HT adjuvant = Beginn der Hormontherapie während oder nach der Radiotherapie, HT neo = Beginn und Ende der Hormontherapie vor/mit der Radiotherapie; ~:signifikanter Vorteil für beide Arme mit Hormontherapie gegenüber alleiniger RT, kein Unterschied zwischen Hormonarmen; #: mehrarmige Studie, getrennt nach Risikofaktoren und Therapie; *: Auswertung von Subgruppen aus 3 randomisierten Studien (mehr Risikofaktoren im 3-Jahresarm).

pie anhaltende oder sogar dauerhafte Hormontherapie beschrieben [Chodak 2002]. Der Effekt der perkutanen Radiotherapie mit Einschluss der regionären Lymphbahnen wird kritisch diskutiert. Hier sind mögliche akute wie späte Nebenwirkungen vor allem im Intestinaltrakt gegenüber den Vorteilen der zumeist rein palliativen lokoregionären Tumorkontrolle durch die Strahlenbehandlung abzuwägen. Es gibt Hinweise darauf, dass die zusätzliche perkutane Radiotherapie den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst: es treten seltener lokale Progressionen auf und das krankheitsfreie Überleben ist länger [Sands 1995, Swanson 2006 u. 2006].

Adjuvante Therapie nach kurativer Prostatektomie *(van Randenborgh)*

Adjuvante Hormontherapie, Chemotherapie oder Hormon-Chemotherapie nach radikaler Prostatektomie

In Anlehnung an die Erfahrungen beim Mammakarzinom wurden auch beim Prostatakarzinom Versuche unternommen, durch eine adjuvante Therapie die Heilungsrate zu erhöhen. Eine Behandlung mit Flutamid nach radikaler Prostatektomie im Stadium C scheint das progressionsfreie Überleben um 20 % zu verbessern [Wirth 1999], jedoch ist diese Therapie aufgrund der signifikanten Rate an Patienten mit Gynäkomastie (> 80 %) wenig empfehlenswert.

In einer groß angelegten, multizentrischen, placebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudie zur adjuvanten Therapie mit Bicalutamid – bekannt als EPC(Early Prostate Cancer)-Programm – wurden 8113 Männer nach Standardtherapie (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie oder watchful waiting) gegen Placebo randomisiert zur adjuvanten Therapie mit 150 mg Bicalutamid/d über 2 Jahre [See 2002]. Die Auswertung erfolgte in Trial 23 (Nordamerika, hauptsächlich nach radikaler Prostatektomie), Trial 24 und Trial 25 (Skandinavien, 75 % mit watchfull waiting). Die Auswertung des Trial 24, in dem 3603 Männer mit Prostatakarzinom jeden Tumorstadiums aus nicht skandinavischen europäischen Ländern, aus Südafrika, Israel, Mexico und Australien eingeschlossen wurden, zeigte, dass nach einem medianen Follow-up von 5,1 Jahren 17,8 % in der Bicalutamid-Gruppe und 17,5 % in der Placebogruppe gestorben sind. Es ergab sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens unabhängig von der durchgeführten Standardtherapie. 22,5 % der Patienten mit Bicalutamid erlitten eine objektive Progression versus 28,1 %. Die adjuvante Gabe von Bicalutamid verbesserte demnach signifikant das Risiko der objektiven Progression um 27 %. Hinsichtlich des PSA-freien Überlebens ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied: 29,4 % der Patienten aus der Verumgruppe und 50,1 % der Placebogruppe erfuhren ein PSA-Rezidiv, das Risiko wurde durch Bicalutamid um 57 % gesenkt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gynäkomastie (67,9 %), Brustschmerzen (66,3 %) und Rückenschmerzen (10,4 %). 17,8 % der Patienten mussten wegen Brustschmerzen die Studie beenden. Betrachtete man die Gruppe der Patienten aus allen drei Trials, die einem Watchfull-waiting-Konzept folgten, so ergab sich für die Gruppe mit frühem, lokal begrenztem Prostatakarzinom, die mit Bicalutamid behandelt wurden, ein tendentiell verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zur Placebogruppe, während das Überleben der Bicalutamidgruppe mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verbessert wurde.

Die Ergebnisse des gesamten EPC-Programmes zeigten nach einem Follow-up von 5,1 Jahren [Wirth 2005] keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für die Gruppe mit Bicalutamid 150 mg im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten jeden Tumorstadiums und unabhängig von der Standardtherapie. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine statistisch signifikante verlängerte Zeit bis zur Progression bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3-4, jedes N-Stadium oder jedes T-Stadium und N+, M0). Eine Langzeitanwendung von Bicalutamid 150 mg kann derzeit bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1–2, N0, M0) nicht empfohlen werden, ob eine Indikation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom besteht, muss abgewartet werden.

Die postoperative adjuvante Chemotherapie befindet sich in der klinischen Prüfung. Wie bei der neoadjuvanten Hormon- und/oder Chemotherapie liegen nur sehr wenige Studien mit geringen Patientenzahlen vor. Zum großen Teil basieren die Daten auf Studien mit Mitoxantron und Docetaxel. *Wang* et al. behandelten in einer randomisierten Studie 50 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostatakarzinom. Die behandelten Patienten zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten, die nur beobachtet wurden [Wang 2000]. In einer laufenden, randomisierten Phase-III-Studie der SWOG (SWOG 9921) erhalten Hochrisikopatienten nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante Hormontherapie mit oder ohne Chemotherapie mit Mitoxantron/Prednison.

Rosenbaum et al. zeigten in ihrer randomisierten Phase-II-Pilotstudie an 77 Hochrisikopatienten, dass die adjuvante Therapie mit Docetaxel (35 mg/m^2 KOF, wöchentlich) nach radikaler Prostatektomie gut verträglich ist. Die mediane Zeit bis zum PSA-Rezidiv war nach 21,6 Monaten noch nicht erreicht. Bei 2 Patienten hatten sich Fernmetastasen entwickelt, nur 2 Patienten waren primär progredient [Rosenbaum 2005]. Eine randomisierte Phase-III-Studie (TAX 3501) mit einer adjuvanten Hormon-Chemotherapie mit Docetaxel versus einer alleinigen Hormontherapie bei Hochrisikopatienten nach radikaler Prostatektomie ist derzeit noch in Planung.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass eine adjuvante Hormontherapie oder Hormon-Chemotherapie nach einer radikalen Prostatektomie derzeit als experimentell anzusehen ist und daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden sollte. Die derzeitige Datenlage lässt lediglich die Annahme zu, dass in ausgesuchten Fällen bei Hochrisikopatienten durch eine adjuvante Therapie das rezidivfreie Überleben verlängert werden kann.

Postoperative Strahlentherapie
(F. Zimmermann, M. Adam)

Die postoperative Strahlenbehandlung sollte wenigstens als dreidimensional geplante Strahlentherapie auf der Basis einer aktuellen Computertomographie mit 2–5 mm Schichtdicke vorgenommen werden. In konventioneller Fraktionierung (1,8–2,0 Gy) werden Gesamtdosen von 64–66 Gy bei lokalem Tumorrezidiv bzw. postoperativem PSA-Anstieg empfohlen. Im Rahmen der additiven Therapie direkt nach inkompletter Resektion mit PSA-Werten nahe 0 ng/ml genügen möglicherweise Gesamtdosen von 60 Gy für eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle. Empfehlungen zum postoperativen Zielvolumen sind schwierig; die Region der inkompletten Tumorresektion muss einbezogen werden. Ob in jedem Fall eine Strahlentherapie der gesamten ehemaligen Prostataloge, möglicherweise sogar mit Einschluss des schwer zu definierenden Samenblasenlagers erforderlich ist, ist bislang nicht geklärt. Serien zur bioptischen Sicherung eines Tumorrezidivs belegen zwar den häufigen Befall an der Harnröhrenanastomose und am Harnblasenhals, können jedoch weitere Rezidivlokalisationen nicht ausschließen [Parker 2001, Poortmans 2007]. Aufgrund des häufigen extrakapsulären Tumorwachstums von mehr als 5 mm, vor allem jenseits der dorsolateralen Kapsel, muss hier eine ausreichender Sicherheitsabstand bei der Definition des klinischen Zielvolumens vorgenommen werden [Poortmans 2007]. Im Hinblick auf die Verträglichkeit der Therapie sollte eine optimale Schonung des Rektums Vorrang haben vor einer sicheren Erfassung jedes noch so kleinen möglichen Tumorausläufers.

Vor Beginn der Therapie sollte ein systemischer Tumorbefall des Skelettsystems mittels Szintigraphie und auch der pelvinen und paraaortalen Lymphbahnen mittels Computertomographie zumindest bei höheren PSA-Werten (> 4 ng/ml) ausgeschlossen werden. Der Stellenwert der Immunszintigraphie mit Indium-111 ist noch ungeklärt [Parker 2001].

Bei lokal fortgeschrittenen (cT2b–3b) und gering differenzierten Tumoren (Gleason > 6) gelingt eine komplette Tumorresektion mit der radikalen Prostatektomie nur bei einem Teil der Patienten. Die Folge ist eine hohe Lokalrezidivrate von über 20 % und ein geringes krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben (34–50 %). Dies unterstreicht, dass die Diagnostik im Vorfeld der Prostatektomie die lokale Ausbreitung des Tumors häufig unterschätzt (siehe oben). Die Wahrscheinlichkeit, eine R0-Resektion zu erreichen, sollte daher anhand der Risikofaktoren (Partin-Tafeln) [Partin 2001] sehr detailliert reflektiert werden. Unklar ist, ob eine Prostatektomie mit bewusster Inkaufnahme einer R1-Resektion und additiver Strahlenbehandlung einer alleinigen primären, lokalen Strahlenbehandlung in den Ergebnissen überlegen ist. Die möglichen kumulativen Nebenwirkungen (vor allem Harninkontinenz) sind zu berücksichtigen. Eine inkomplette Tumorresektion ist bei einem postoperativen PSA-Wert von mehr als 0,2 ng/ml anzunehmen. Innerhalb von 50 Monaten ist mit einem PSA-Anstieg und einer nachfolgenden, klinisch manifesten Tumorprogression zu rechnen [Kuyu 2002].

Wird eine perkutane Radiotherapie mit Gesamtdosen von mindestens 60 Gy im direkten Anschluss an die R1-Resektion oder als frühe Salvage-Therapie bei geringem PSA-Anstieg durchgeführt, kann trotz mikroskopischer Tumorreste oder bei Infiltration der Samenblasen eine langfristige lokale Tumorkontrolle bei 95 % der Patienten beobachtet werden. Darüber hinaus lässt sich auch eine signifikante Verbesserung der biochemischen Tumorfreiheit erreichen, die nach 5 Jahren bei 57–92 % und nach 10 Jahren bei 37–68 % liegt [Petrovich 2002, Schild 2001, Anscher 2001, Vicini 1999]. Wird dagegen die lokale Tumorprogression abgewartet, erzielt man selbst mit höheren Strahlendosen und der zunehmenden Gefahr radiogener Nebenwirkungen nur bei 70 % der Patienten eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle. Bei 20–70 % wird ein biochemisch rezidivfreies 3-Jahres-Überleben

erreicht [Meng 2002, Anscher 2001]. Ein Lokalrezidiv könnte auch Ausgangsherd für eine Metastasierung sein [Yorke 1993]. Diese Überlegung wird durch einzelne Studien gestützt, die bezüglich des Überlebens einen Vorteil der postoperativen Strahlentherapie bei inkompletter Resektion beschreiben [Anscher 2001]. Vor allem bei Patienten mit einer längeren Lebenserwartung kann aus diesem Grund eine postoperative Radiotherapie bei Tumoren mit hoher Gefahr einer späteren lokalen Progression (inkomplette Tumorresektion (R1–2), pT3b-Tumoren) vorteilhaft sein. Eine alleinige, die Lebensqualität beeinträchtigende Hormontherapie reicht aufgrund ihrer eingeschränkten tumoriziden Wirkung für eine dauerhafte Heilung nicht aus. Die Vorteile einer unmittelbar adjuvanten bzw. additiven perkutanen Strahlentherapie belegen einheitlich drei randomisierte Studien (Tabelle 13). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder nach einer inkompletten Resektion konnten krankheitsfreie 5-Jahresraten von über 70 % erzielt werden, die damit mehr als 20 % über denen nach später Radiotherapie bei PSA-Anstieg lagen [Swanson 2007, Bolla 2005, Wiegel 2007, Thompson 2006].

Die additive oder adjuvante Radiotherapie sollte in jedem Fall erst nach weitgehender Rückbildung der Harninkontinenz begonnen werden. Hierdurch wird die Gefahr einer dauerhaften Inkontinenz minimiert. Werden moderne Bestrahlungstechniken am Linearbeschleuniger eingesetzt, ist die Gefahr von schweren Nebenwirkungen gering und gegenüber der alleinigen Operation nicht wesentlich erhöht [Formenti 1996, Bastasch 2002].

Tabelle 13. Ergebnisse ausgewählter klinischer Studien zur postoperativen Radiotherapie: Es zeigen sich Vorteile der frühen versus späten Strahlentherapie nach Prostatektomie und der Strahlentherapie mit begleitender Hormontherapie. In einem Teil der Studien erfolgte eine kombinierte Radio- und Hormontherapie.

Autor	Jahr	Patienten mit früherer RT	Überleben	Patienten mit später/ohne RT	Überleben	Endpunkt
Zietman	1993	84	73 %	62 ohne RT	27 %	5 J. DFS
Schild	1996	60	57 %	228	40 %	5 J. DFS
Eulau	1998	31 mit HT	56 %	74 ohne HT	37 %	5 J. DFS
Valicenti	1998	52	90 %	27	44 %	5 J. DFS
Corn	1999	71 mit HT	65 %	68 ohne HT	42 %	5 J. DFS
Garg	1999	56 (PSA < 2 ng/ml)	78 %	26 (PSA > 2 ng/ml)	31 %	3 J. DFS
Leibovich	2000	76	88 %	76 ohne RT	59 %	5 J. DFS
Pisansky	2000	166	46 %			5 J. DFS
Taylor	2003	44	78 %	27	43 %	5 J. DFS
Stephenson	2007	341	50 %	160	36 %	5 J. DFS
Vargas	2005	21	56 %	162	29 %	5 J. DFS
Bolla (randomisiert)~*	2005	502	74 %	502	52,6 %	5 J. DFS
Thompson (randomisiert)~*	2006	214	71 %	211	44 %	5 J. DFS
Wiegel (randomisiert)~*	2007	108	81 %	153	60 %	5 J. DFS

HT: Hormontherapie; DFS: rezidivfreies Überleben (disease-free survival); frühe RT: Radiotherapie innerhalb von 6 Monaten nach Prostatektomie; späte RT: Radiotherapie erst bei PSA-Anstieg; ~: Signifikanter Vorteil zugunsten der sofortigen postoperativen Strahlentherapie; *: kein Vorteil bei tumorfreiem Schnittrand [siehe auch van der Kwast 2007, Swanson und Thompson 2007]

Eine Alternative zu der unmittelbar postoperativ einsetzenden Strahlentherapie mit allerdings schlechteren Ergebnissen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ist die Radiotherapie der Prostataloge erst zum Zeitpunkt des PSA-Anstieges, da nicht alle inkomplett resezierten Patienten im weiteren Verlauf einen PSA-Anstieg und eine lokale Tumorprogression zeigen [Wiegel 2001]. Diesen Patienten würde die Morbidität der kombinierten Therapie mit gering erhöhter Rate an Urethrastenosen und Harninkontinenz bei früher postoperativer Strahlenbehandlung erspart. Auch hiermit ist eine dauerhafte Tumorkontrolle bei etwa 50 % der Patienten wahrscheinlich, wenn die Therapie vor einem Anstieg des PSA-Wertes auf über 1,0 ng/ml begonnen wird [Wiegel 2007, Hayes und Pollack 2005, Stephenson 2007].

Therapie des PSA-Rezidives nach kurativer Therapie (R. Paul)

Obwohl immer mehr Männer mit einem lokal begrenzten, potenziell kurablem Prostatakarzinom diagnostiziert und radikal prostatektomiert werden, weisen doch 27–53 % der Patienten nach 10 Jahren einen messbaren PSA-Wert auf [Zincke 1994, Kattan 1999, Pound 1999]. Die 10-Jahres-Überlebensdaten unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen Patienten mit oder ohne PSA-Anstieg [Jhaveri 1999]. In einer Untersuchung von *Jhaveri* wiesen 213/1157 Patienten (19 %) ein PSA-Rezidiv (biochemical failure) auf. Nach 10 Jahren lebten noch 93 % der Patienten ohne und 88 % der Patienten mit einem solchen PSA-Anstieg. 74 % der Patienten mit „biochemical failure“ waren nach 10 Jahren noch ohne Nachweis von Metastasen.

Pound und Mitarbeiter [1999] haben anhand des Krankengutes des John Hopkins Hospital den natürlichen Verlauf bei 1997 Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht. Von diesen wiesen innerhalb von 15 Jahren 304 Patienten (15 %) einen PSA-Anstieg oberhalb der Nachweisgrenze auf. Kein Patient erhielt eine Therapie (Androgendeprivation) vor dem Auftreten von Metastasen. Die mittlere Zeit vom PSA-Anstieg bis zum Metastasennachweis betrug 8 Jahre, die Inzidenz von Knochenmetastasen nach 5 Jahren lag bei 35 %. Im Mittel vergingen 5 Jahre vom Auftreten der Metastasen bis zum Tode am Karzinom. Verschiedene Prognosefaktoren konnten herausgearbeitet werden (Tabelle 14).

Die Patienten mit den günstigen Prognosefaktoren weisen wesentlich häufiger ein Lokalrezidiv als Fernmetastasen auf und sind somit Kandidaten für eine Salvage-Radiotherapie. Eine histologische Sicherung des Lokalrezidives ist nicht notwendig, wenn die oben erwähnten Parameter erfüllt sind. Ebenfalls eine bildgebende Diagnostik erscheint nicht generell sinnvoll, da weder mittels Computertomographie noch mittels Kernspintomographie eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zu erzielen ist. Neue bildgebende Diagnostik, vor allem die PET-CT ist für den Tracer 11-Cholin viel versprechend, muss aber noch weiter validiert werden. Sollte palpatorisch oder bildgebend der Verdacht auf ein Lokalrezidiv bestehen, so empfiehlt sich die histologische Sicherung, da die Strahlendosis in solchen Fällen erhöht werden kann. Von strahlentherapeutischer Seite wird eine Radiotherapie bis zu einem PSA-Wert von 1,5 ng/ml empfoh-

Tabelle 14. Prognosefaktoren zur Vorhersage von Metastasenentwicklung nach radikaler Prostatektomie [Pound 1999].

Prognosefaktoren	Metastasenfrei nach 7 Jahren
Gleason-Score < 7 im Präparat PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate Zeit bis zum PSA-Anstieg > 2 Jahre	82 % (95 %-KI: 69–90 %)
Gleason-Score ≥ 7 im Präparat PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate Zeit bis zum PSA-Anstieg < 2 Jahre	21 % (95 %-KI: 9–35 %)

95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

len. Die Standarddosis beträgt 64-65 Gy. Eine gleichzeitige Hormontherapie wird als experimentell angesehen (ASTRO-Kriterien). Problematisch ist die Hormontherapie auch deshalb, da sie den Effekt der Strahlentherapie nicht mehr beurteilen lässt.

Selbst in der günstigen prognostischen Gruppe ist nur in knapp der Hälfte der Fälle mit einer Senkung des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze zu rechnen [Pound 1999]. Kein Patient mit einen initialen Gleason-Score ≥ 8, Samenblasen- oder Lymphknotenbefall hat auf eine Salvage-Radiotherapie angesprochen. Aufgrund der oben genannten Untersuchungen empfiehlt sich das in der Abbildung 2 dargestellte Vorgehen.

Standardtherapie für eine systemische Behandlung ist die Androgendeprivation. Ein allgemein akzeptierter und belegter Grenzwert, ab dem eine Therapie eingeleitet werden sollte, existiert nicht. Im Analogieschluss aus der Behandlung anderer Tumorstadien erscheint eine frühe Therapie sinnvoll. Obwohl die intermittierende Behandlung (IAD) gerade bei diesem Krankengut besonders interessant erscheint (sehr lange Behandlungsdauer), kann die IAD nicht generell empfohlen werden, da die Datenlage noch nicht schlüssig ist, insbesondere bezüglich der Dauer der Therapie und dem Zeitpunkt des Beginns der Hormontherapie.

Strahlentherapie bei lokalem Tumorrezidiv und PSA-Anstieg nach Prostatektomie
(F. Zimmermann, M. Adam)

Nach radikaler Prostatektomie eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms kommt es in 15–60 % der Patienten zu einem erneuten PSA-Anstieg. Ein alleiniges lokales Tumorrezidiv ist wahrscheinlich bei einem langsamen und späten PSA-Anstieg (> 1 Jahr nach Operation; PSA-Anstieg < 0,75 ng/ml Jahr), bei einem gut differenzierten Tumor und positiven Schnitträndern bei der radikalen Prostatektomie [Stephenson 2007]. Eine systemische Progression ist hingegen bei einem initialen Stadium pT3b und pN+, einem Gleason-Score > 7 und einem präoperativen PSA > 20 ng/ml sowie einem frühen und schnellen PSA-Anstieg (> 0,75 ng/ml Jahr und PSA-Verdoppelung unter 6 Monaten) wahrscheinlich [Meng 2002]. Häufig wird der PSA-Verlauf allerdings durch eine postoperative Hormontherapie beeinflusst, so dass die differenzialdiagnostische Klärung einer lokalen oder systemischen Tumorprogression verschleiert wird. Bei inkompletter Tumorresektion (R1–2), Gleason-Score < 8 und präoperativem PSA < 20 ng/ml ist ein lokales Tumorrezidiv wahrscheinlicher als eine systemische Progression. Dann sollte die Strahlenbehandlung auch ohne histopathologischen Nachweis eines Rezidivs begonnen

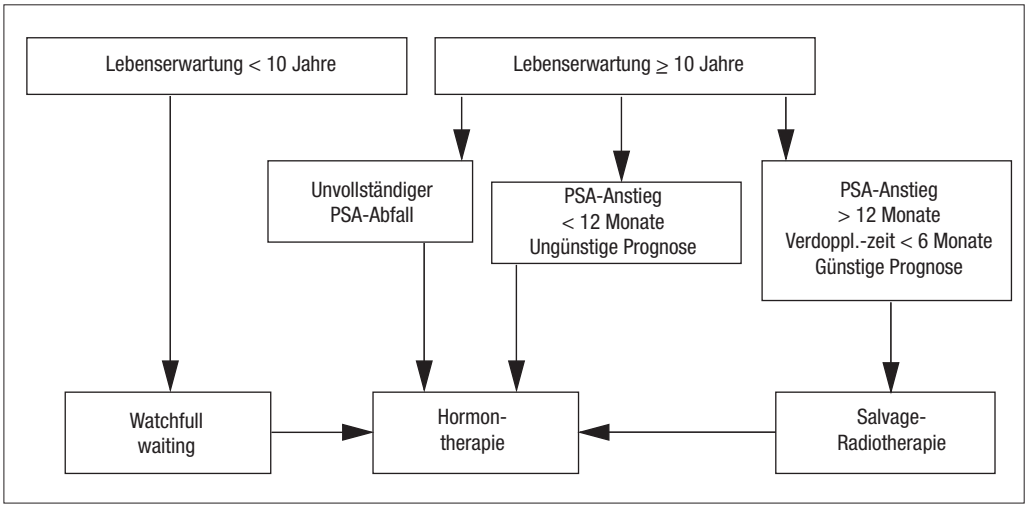


Abbildung 2. Vorgehen beim PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie.

werden. Der PSA-Wert kann durch eine perkutane Radiotherapie der Prostataloge in 20–45 % der Fälle wieder in den Nullbereich gesenkt und eine lang dauernde Tumorkontrolle erzielt werden. In dieser Situation sollte die Radiotherapie daher jedem Patienten unter sorgfältigem Abwägen der Nebenwirkungen auch außerhalb klinischer Studien angeboten werden, am besten bei einem PSA-Wert unterhalb von 1,0 ng/ml. In diesen Fällen kann mit kumulativen Strahlendosen von etwa 65 Gy ein PSA-rezidivfreies 5-Jahres-Überleben bei etwa 45 % der Patienten erzielt werden [Choo 2002, Stephenson 2007] (Tabelle 13).

Bei auffälliger Bildgebung kann eine Biopsie ohne nennenswerte Gefahr vorgenommen und eine Trefferquote zwischen 40–50 % erreicht werden. Therapeutische Konsequenzen hatte dies bislang nicht [Meng 2002]. Auch bei histologisch nachgewiesenem, mit der rektalen Untersuchung oder bildgebenden Verfahren entdecktem lokalen Tumorrezidiv kann eine lokale Strahlenbehandlung der ehemaligen Prostataloge mit gutem Erfolg (klinisch rezidivfreies 8-Jahres-Überleben bis 80 %) durchgeführt werden [Van der Kooy 1996, van der Poel 2008] (Tabelle 13). Ein lokales Tumorrezidiv kann mit Gesamtdosen zwischen 50 und 78 Gy behandelt werden, wobei die meisten klinischen Studien selten mehr als 72 Gy eingesetzt haben [van der Poel 2008]. Ein Einschluss der pelvinen Lymphbahnen wird nicht empfohlen, wenn eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie erfolgte [Hayes und Pollack 2005]. Der Stellenwert einer zusätzlichen Hormontherapie ist nicht abschließend geklärt. Patienten mit entdifferenzierten, lokal weit fortgeschrittenen Tumoren und einem PSA-Wert > 0,5 ng/ml könnten von einer zusätzlichen Hormontherapie profitieren [Corn 1999, Cheung 2005]. Eine japanische Studie hat sich der Klärung dieser Frage angenommen [Yokomizo 2005].

Voraussetzung für den Einsatz einer Strahlenbehandlung im Rezidivfall ist allerdings ein möglichst niedriger PSA-Wert zu Beginn der Salvage-Behandlung (< 1,5–2 ng/ml), da andernfalls die Wahrscheinlichkeit eines distanten Tumorbefalles hoch ist und ein neuerlicher PSA-Anstieg innerhalb weniger Jahre droht. Mit Gesamtdosen von etwa 65 Gy sind lokale Tumorkontrollen von 58–100 %, 5-Jahres-Überlebensraten von 50–92 % und sogar ein PSA-freies Überleben nach 5 Jahren von 50 % erreichbar [Lee 1995, Valicenti 1998].

Die Indikation für eine hoch dosierte, kurative Radiotherapie sollte interdisziplinär unter Berücksichtigung der früheren Tumorausdehnung, der Prognose und der Begleiterkrankungen des Patienten sowie nach Ausschluss einer Fernmetastasierung (Skelettszintigraphie; Computertomographie von Becken und Abdomen bei PSA > 20 ng/ml) gestellt werden [Kuyu 2002]. Dass sich durch die Operation (radikale Prostatektomie, TURP), die zumeist mehrere Jahre zurückliegt, die Risiken für die Entwicklung unerwünschter Wirkungen der Strahlenbehandlung erhöhen, ist möglich, aber nicht gesichert [Formenti 1996].

Pelvine lymphonoduläre Tumorrezidive nach radikaler Prostatektomie sind als Zeichen einer systemischen Tumorprogression zu werten. Hier kommt vor allem eine alleinige Hormontherapie, nur bei manifesten oder befürchteten Komplikationen (Lymphödem oder Ureterstenose) ergänzend eine lokale Radiotherapie, infrage. Bei der Wahl der Bestrahlungstechnik, Gesamtdosis und Fraktionierung sind vor allem die strahlenempfindlichen Gewebe des Beckens – Dünn- und Dickdarm – zu berücksichtigen. Mit Gesamtdosen um 50 Gy ist eine Tumorprogression zuverlässig zu verhindern und damit das palliative Ziel erreicht.

Salvage-Prostatektomie (R. Paul)

Unter Salvage-Prostatektomie versteht man die radikale Prostatektomie bei ansteigenden PSA-Werten nach kurativer Radiotherapie. Die Ratio für dieses Vorgehen liegt darin, dass es sich prinzipiell um ein Lokalrezidiv eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach Radiotherapie handeln kann. Allerdings ist mit einer Heilung in diesen Fällen nur in etwa 20 % zu rechnen [Wirth 2000], in den restlichen 80 % muss von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden. Zusätzlich muss mit einer hohen Frequenz an Komplikationen gerechnet werden, durch die Vorbestrahlung ist die Operabilität deutlich erschwert durch radiogene Fibrosen.

Die Komplikationsraten werden in der Literatur beispielsweise mit einer Inkontinenzrate von 25 %, Rektumverletzungen von etwa 19 % und Anastomosenstrikturen in etwa 25 % der Fälle angegeben [Neerhut 1988], obwohl die Komplikationsrate nach neueren Berichten deutlich gesenkt werden konnte [Vaidya 2001]. Die Salvage-Prostatektomie kann aus diesen Betrachtungen nicht als Standardtherapie gelten bei PSA-Anstieg nach kurativer Radiotherapie. Der Überlebensvorteil der Patienten ist bisher ebenfalls nicht belegt, da es sich in den vorliegenden Publikationen nur um sehr kleine Patientenkollektive handelt. Die Salvage-Prostatektomie sollte deswegen nur in Einzelfällen bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden.

Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms (M. Alschibaja)

Seit Mitte der 1940er Jahre ist die Standardtherapie des virginellen, metastasierten Prostatakarzinoms die Ausschaltung der Androgenwirkung auf die Tumorzelle [Huggins,1941].

Über eine Stimulation des Hypothalamus kommt es zur Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), welches über die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse zu einer gesteigerten Testosteronproduktion im Hoden führt. 95 % des Testosterons wird in den Hoden, etwa 5 % in den Nebennieren produziert. Über das Enzym 5-alpha-Reduktase wird Testosteron in den eigentlich aktiven Metaboliten, Dihydrotestosteron (DHT), umgewandelt. DHT bindet an den nukleären Androgenrezeptor und führt unter anderem zur Steigerung der Proliferation und Differenzierung androgenabhängiger Gewebe sowie zur Unterdrückung des programmierten Zelltodes.

Unter einer Hormontherapie des Prostatakarzinoms versteht man alle Maßnahmen die entweder zu einer Senkung des Testosteronspiegels im Serum führen oder den Androgenrezeptor blockieren. Die Hormonbehandlung umfasst folgende Strategien.

1. Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion

Die testikuläre Androgenproduktion kann entweder durch bilaterale Orchiektomie oder Gabe von GnRH(LHRH)-Superagonisten bzw. durch GnRH-Antagonisten (derzeit in klinischer Erprobung und in Deutschland noch nicht zugelassen) ausgeschaltet werden. Der Einsatz hoch dosierter Östrogene führt ebenfalls zur Reduktion der GnRH-Sekretion in der Hypophyse. Ihr Einsatz als primäre Hormondeprivation wurde jedoch aufgrund unerwünschter kardiovaskulärer Nebenwirkungen weitgehend aufgegeben.

Nach Applikation von GnRH-Agonisten (z. B. Goserelinacetat, Buserelin, Leuprolide), die als 1-, 2-, 3- und in Zukunft auch als 6–12-Monatsdepots zur Verfügung stehen, kommt es zu einem transienten Testosteronanstieg (Flare up), der durch die gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen abgefangen werden sollte. Eine Verschlechterung der Symptomatik bei metastasierten Patienten ist ansonsten möglich.

2. Hemmung der Umwandlung von Testosteron in DHT

Die Umwandlung von Testosteron zu DHT wird durch das Enzym 5-alpha-Reduktase vermittelt. Dieses Enzym kann durch 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid) in seiner Aktivität eingeschränkt werden, so dass der Zelle weniger DHT zur Verfügung steht. Allerdings ist eine komplette Inhibition nicht möglich und die alleinige Gabe von Finasterid oder Dutasterid ist zur Therapie in diesem Erkrankungsstadium nicht geeignet. 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren sind Bestandteil der so genannten Triple-Therapie (zusammen mit GnRH-Analoga und Antiandrogenen), die an anderer Stelle in diesem Manual abgehandelt wird.

3. Blockade des Androgenrezeptors

Durch die Applikation von so genannten Antiandrogenen (AA) kann die Bindung von DHT an den Androgenrezeptor unterdrückt werden. DHT und Antiandrogene konkurrieren um die Rezeptorbindungsstelle. Die Affinität der Antiandrogene zum Rezeptor liegt aber deutlich unter der des DHT, so dass wesentlich höhere Konzentrationen des Antiandrogens eingesetzt werden müssen. Eine komplette Verdrängung des DHT aus der Rezeptorbindung ist aber nicht

möglich (Massenwirkungsgesetz). Nach der molekularen Struktur werden steroidale (z. B. Cyproteronacetat) und nicht steroidale (z. B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) Antiandrogene unterschieden.

Das Ziel der Hormontherapie besteht im Wesentlichen in der Verkleinerung bzw. dem Wachstumsstopp des Primärtumors und seiner Metastasen. Da Prostatakarzinome aus androgensensitiven und -insensitiven Zellklonen zu bestehen scheinen, ist die Hormonbehandlung, die lediglich Einfluss auf die androgensensitiven Zellklone nehmen kann, als palliative Therapie anzusehen. Obwohl initial mehr als 80 % der Patienten auf eine Hormonbehandlung ansprechen, kommt es im metastasierten Krankheitsstadium nach durchschnittlich 2 Jahren zu einem Tumorprogress. Die Hormonbehandlung kann in verschiedenen Therapiemodalitäten angewandt werden.

Einfache und maximale Androgenblockade

Unter einer einfachen Androgendeprivation versteht man die Unterdrückung der testikulären Hormonproduktion durch entweder bilaterale Orchiektomie oder alleinige Gabe eines GnRH-Analogons. Dabei ist entscheidend, dass das Serumtestosteron auf Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl) abfällt [Byar und Corle 1988].

Die Vorteile der bilateralen Orchiektomie sind die hohe Effektivität, die Compliance und Kostengünstigkeit des Verfahrens. Nachteile sind verschiedene psychogene Effekte und die Irreversibilität dieses Verfahrens, weswegen es heute in der Regel nur selten Anwendung findet.

Die Gabe von GnRH-Analoga gilt als Standard. Ihr Vorteil liegt vor allem in der Reversibilität der Behandlung. Die hierzu zugelassenen Substanzen scheinen hinsichtlich ihrer Effektivität auf das Überleben der Patienten gleichwertig zu sein. Dennoch kommt es bei etwa 5 % der Patienten zu keinem Testosteronabfall unter Kastrationsniveau, bzw. im Laufe der Behandlung in etwa 10 % zu einem kurzfristigen Testosteronanstieg über den Grenzwert hinaus. Um diese Phänomene zu monitoren, sollte das Serumtestosteron gemessen werden und das GnRH-Analogon ggf. umgestellt oder eine chirurgische Kastration vorgenommen werden.

Regelhaft jedoch kommt es bei Initiierung der GnRH-Therapie zu einem transienten Anstieg des Serumtestosterons (Flare-up-Phänomen), der durch eine etwa 4-wöchige Antiandrogen-Behandlung (Beginn einige Tage vor Gabe des GnRH-Analogons) abgefangen werden sollte [Weckermann 2004].

Die Kombination aus der Gabe von GnRH-Agonisten und Antiandrogenen nennt man maximale Androgenblockade (MAB). Seit Mitte der 1980er Jahre besteht eine, oft nicht nachvollziehbar emotional geprägte kontroverse über den Nutzen einer MAB im Vergleich zur einfachen Androgenblockade. Eine Vielzahl von Studien wurde durchgeführt. Der tatsächlichen Situation kommt wahrscheinlich die im Lancet publizierte Meta-Analyse aus dem Jahre 2000 am nächsten, die alle zur Verfügung stehenden Informationen zusammenfasst (PCTCG 2000). Es wurden insgesamt 8275 Patienten erfasst, 5932 waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Es zeichnet sich ein marginaler, allerdings statistisch signifikanter Vorteil zwischen 2 und 3 % für die MAB unter Verwendung von nicht steroidalen Antiandrogenen (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) ab. Steroidale Antiandrogene (z. B. Cyproteronacetat) scheinen eher von Nachteil zu sein (Tabelle 15). Der Überlebensvorteil beträgt wenige Monate und die Frage bleibt, ob der statistisch signifikante Vorteil auch klinisch relevant ist.

Ausgehend von oben genannter Studie scheint der Wahl des Antiandrogens eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Mehrere randomisierte Untersuchungen deuten darauf hin, dass Bicalutamid anderen nicht steroidalen Antiandrogenen überlegen sein könnte [Klotz 2004, Schellhammer 1997, Akaza 2004]. Um eine eindeutige Empfehlung für ein bestimmtes nicht steroidales Antiandrogen aussprechen zu können ist die aktuelle Datenlage jedoch noch zu vage.

Steroidale Antiandrogene können aufgrund ihrer zentral wirksamen, progesteronartigen Wirkung zusätzlich zur Behandlung von Hitzewallungen (häufig ausgelöst durch chirurgische, seltener durch chemische Kastration) eingesetzt werden [Soloway 1993]. Ihr onkologischer Nut-

zen scheint jedoch den nicht steroidalen Antiandrogenen unterlegen zu sein (siehe Tabelle 15).

Die beschriebenen Möglichkeiten der Androgendeprivation weisen neben den Nebenwirkungen der Medikamente (z. B. Flutamid: Diarrhoe, Leberfunktionsstörungen) die charakteristischen Erscheinungen der Androgenausschaltung auf. Diese werden unter dem Begriff Androgenentzugssyndrom zusammengefasst (Tabelle 16) und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [Potosky 2001]. Regelhaft tritt eine Impotenz auf. Mit einer Osteoporose bis hin zu osteoporotischen Frakturen ist in bis zu 40 % der Fälle zu rechnen [Wei 1999]. Bei einem Großteil der Patienten sind weiterhin Antriebslosigkeit, Gedächtnislücken und eine Gewichtszunahme zu erwarten.

Kontinuierliche versus intermittierende Androgenblockade

Um die Nebenwirkungen der Hormontherapie zu minimieren, wurde das Konzept der intermittierenden Androgendeprivation (IAD) initiiert [Tunn 2000, Bruchovsky 2000]. Im Vergleich zur kontinuierlichen weist die intermittierende Androgenblockade eine verminderte Toxizität, eine verbesserte Lebensqualität und eine phasenweise Wiederherstellung der erektilen Funktion auf. In einer 2005 publizierten Studie konnten *Mottet* und Mitarbeiter die Effizienz und Reversibilität der Kastration nach intermittierender Applikation von Leuporelin und Flutamid dokumentieren. Eine Verlängerung der Zeit bis zur Hormonunabhängigkeit und damit ein möglicher Überlebensvorteil konnte bislang nur in tierexperimentellen Studien gezeigt werden. Bei der IAD wechseln therapiefreie Intervalle mit Behandlungsintervallen ab. Gesteuert wird die Therapie anhand der PSA-Werte. Initial erfolgt eine Androgenblockade, die nach neuesten Untersuchungen etwa 6–9 Monate andauern sollte. Fällt der PSA-Wert unter einen bestimmten, noch nicht eindeutig festgelegten Grenzwert ab – in den meisten Studien 4 ng/ml – so folgt das Aussetzen der Therapie. Beim Anstieg der PSA-Serumspiegel über einen, wiederum nicht eindeutig definierten, Grenzwert (meist 10–20 ng/ml), wird erneut mit der Therapie begonnen. Phase-II- und -III-Studien belegen, dass mehrere Zyklen durchführbar sind und die Lebensqualität der Patienten in den therapiefreien Zeiträu-

Tabelle 15. Überlebensraten unter Behandlung mit Antiandrogenen.

Behandlung	5-Jahres-Überleben	2p-Wert
AB	23,6 %	0,11
MAB (insgesamt)	25,4 %	
AB	18,1 %	0,04
MAB (steroidale AA)	15,4 %	
AB	24,7 %	0,005
MAB (nicht steroidale AA)	27,6 %	

AA: Antiandrogene

Tabelle 16. Mögliche Symptome des Antiandrogenentzugssyndroms.

Symptom	Beginn	Grad 1	Grad 2–3	Summe
Hitzewallungen	1–2 Monate	23 %	26 %	48 %
Emotionale Veränderungen	1–2 Monate	3 %	13 %	16 %
Schwäche	1–4 Monate	51 %	5 %	56 %
Gelenkschmerzen	2–6 Monate	26 %	4 %	30 %
Anämie	2–12 Monate	32 %	13 %	45 %
Hypercholesterinämie	4–6 Monate	18 %	34 %	52 %
Gynäkomastie	12 Monate	18 %	19 %	38 %

men besser ist als unter der Behandlung (z. B. SEUG-Studie). Unklar aber ist weiterhin, ob die IAD besser, gleich effektiv oder eventuell schlechter als eine kontinuierliche Androgendeprivation ist. *Goldenberger* fasst in seiner Veröffentlichung 5 Phase-II-Studien mit insgesamt 195 Patienten zusammen [Goldenberg 1999]. Dabei schwankt die Zykluslänge zwischen 11 und 23 Monaten, die therapiefreie Zeit beträgt zwischen 38 und 59 % dieser Zykluslänge. Das Konzept der IAD wird derzeit noch in randomisierten Phase-III-Studien (SWOG 9346, CANNCIC-PR7, SEUG 9901, EGD-EC-003) geprüft und sollte daher der kontinuierlichen Androgenblockade nicht als überlegen bezeichnet werden.

Sofortige oder verzögerte Androgenblockade

Sollte eine Therapie bei Diagnosestellung oder erst beim Auftreten von Symptomen erfolgen? Diese Frage einer sofortigen oder verzögerten Androgenblockade hat das Medical Research Council in Großbritannien im Rahmen einer großen, randomisierten Phase-III-Studie untersucht (MRC 1997). Dabei fand sich im lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Stadium ein Überlebensvorteil für die sofortige Behandlungsgruppe. Dieser Vorteil war für das metastasierte Stadium nicht nachweisbar. Allerdings waren die tumorbedingten Komplikationen, wie Frakturen, Spinalkanalkompressionen und die Notwendigkeit von Interventionen in der sofortigen Behandlungsgruppe deutlich reduziert. Eine Untersuchung von *Studer* und Mitarbeitern [Studer 2004] zeigte einen geringen Vorteil hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens, nicht jedoch hinsichtlich des Gesamtüberlebens für Patienten mit sofortiger AB. Auch wenn im metastasierten Krankheitsstadium kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, sollte dennoch allein aus palliativen Gründen die sofortige Androgenblockade empfohlen werden. Weitere Ergebnisse aktueller Phase-III-Studien (z. B. PMCC-VCOG-PR-0103) zum Vergleich sofortiger versus verzögerter AB stehen noch aus.

Monotherapie mit Antiandrogenen

Ein zentrales Problem der Androgendeprivation ist die resultierende Impotenz. Eine Monotherapie mit Antiandrogenen könnte bei einem Teil der Patienten zu einem Erhalt von Libido und erektiler Funktion führen. Im metastasierten Stadium allerdings ist die Therapie mit Bicalutamid der bilateralen Orchiektomie signifikant unterlegen. Bei der Gabe von 50 mg Bicalutamid war der Unterschied im Vergleich zur Orchiektomie hinsichtlich aller relevanten Endpunkte (wie z. B. Überleben und Zeit bis zur Progression) derart ausgeprägt, dass diese Form der Behandlung nicht durchgeführt werden darf. Unter Verwendung von 150 mg Bicalutamid war der Unterschied gering, aber immer noch signifikant. Beim nicht metastasierten, lokal fortgeschrittenen Karzinom war kein Unterschied im Vergleich 150 mg Bicalutamid und Orchiektomie hinsichtlich der Tumorkontrolle zu verzeichnen. Die Lebensqualität allerdings war im Bicalutamid-Arm deutlich besser.

Die antiandrogene Monotherapie ist im nicht metastasierten Stadium und im metastasierten Stadium mit nur geringer Tumorlast eine Alternative zur Orchiektomie oder der Gabe von LHRH-Analoga [Payne 2006]. Für das metastasierte Stadium mit hoher Tumorlast und multiplen Metastasen ist die antiandrogene Monotherapie der GnRH-Therapie unterlegen und somit abzulehnen.

Östrogene und sonstige Therapieformen

Die früher häufig verwendeten Östrogene, sind aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate keine Alternative in der Primärtherapie des Prostatakarzinoms. So war im Vergleich von Diethylstilbestrol und Goserelinacetat die Gynäkomastie, Erbrechen, Ödeme und thrombembolische Komplikationen im Östrogen-Arm wesentlich (signifikant) häufiger zu finden als im LHRH-Arm. Die Tumorkontrolle war vergleichbar. Die primäre Kombination von Chemo- und Hormontherapie hat sich der alleinigen Hormontherapie nicht als überlegen erwiesen. Auch der primäre Einsatz von Estramustinphosphat lässt sich durch keine Studie belegen.

Fazit

Die sinnvollste Therapie zur Androgendeprivation beim virginellen, metastasierten Prostatakar-

zinom erscheint heute die Gabe eines LHRH-Analogons zu sein, das in der initialen Phase (etwa 4 Wochen) mit einem Antiandrogen kombiniert werden muss. Ein eindeutige Empfehlung für die Durchführung einer maximalen AB kann derzeit nicht ausgesprochen werden (statistisch signifikanter, jedoch nur marginaler Überlebensvorteil). Alternativ kann für Patienten mit jedoch nur geringer Tumorlast und z. B. ausgeprägtem Androgenentzugssyndrom eine antiandrogene Monotherapie erwogen werden. Die Hormontherapie sollte im metastasierten Krankheitsstadium aus palliativen Gründen sofort und nicht verzögert begonnen werden. Ob diese kontinuierlich oder intermittierend durchgeführt werden sollte, ist derzeit, bei noch ausstehenden Studienergebnissen, unklar. Entscheidend für jegliche Form der Androgenblockade (außer antiandrogener Monotherapie) ist das Erreichen eines Serumtestosteronlevels unter Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl). Dies muss im Falle eines PSA-Anstieges unter Androgenblockade kontrolliert werden. Bei insuffizienter Testosteronausschaltung sollte ein Wechsel des GnRH-Analogons bzw. die bilaterale Orchiektomie in Betracht gezogen werden. Kommt es zu einem Progress unter Kastrationsbedingungen (mindestens zwei konsekutive Anstiege des PSA-Wertes im Abstand von mindestens zwei Wochen) spricht man von einem androgeninsensitiven, hormonsensitiven Prostatakarzinom (siehe Kapitel Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms).

Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (R. Paul)

In fast allen Fällen entwickelt sich aus einem primär androgenabhängigen ein hormonunabhängiger Tumor. Die Mechanismen sind nicht gänzlich geklärt [Isaacs 1999]. Die mittlere Zeit bis zur Progression unter Androgenblockade beträgt im metastasierten Stadium etwa 2 Jahre [Crawford 1989, Eisenberger 1998], kann aber im individuellen Fall sehr stark variieren. Definieren kann man das hormonrefraktäre Prostatakarzinom durch einen Tumorprogress unter suffizienter Hormontherapie. In den meisten Fällen handelt es sich heutzutage um einen initialen PSA-Progress (gefordert werden mindestens zwei konsekutive Anstiege des PSA-Wertes) unter GnRH-Analoga. Eine suffiziente Hormontherapie ist definiert über eine Supression des Testosteronwertes in den Kastrationsbereich (≤50 ng/dl), so dass allein aus dieser Definition eine antiandrogene Monotherapie nicht ausreichend ist für die Diagnose hormonrefraktäres PC, da es nicht zu einer Unterdrückung des PSA-Wertes führt. Die Bestimmung des Testosteronwertes ist nicht zwingend notwendig unter GnRH-Therapie oder Orchiektomie; sollten jedoch Zweifel an der Wirksamkeit der Hormontherapie bestehen, insbesondere z. B. bei nur kurzfristigem Ansprechen, kann die Bestimmung des Testosterons durchaus sinnvoll sein; einzelne Berichte zeigen, dass gerade die GnRH-Therapie nicht in jedem Patienten den Testosteronwert in den Kastrationsbereich drücken kann. In diesen Fällen kann das Präparat gewechselt werden oder die Injektionszeitpunkte verkürzt werden.

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPC) kann in zwei Entitäten unterteilt werden, das androgeninsensitive, aber hormonsensitive PC und das androgeninsensitive und hormoninsensitive PC [Scher 1995]. Unser Problem ist, dass man heutzutage nicht vorhersagen kann, welcher Patient in welche Kategorie gehört. Deswegen sollte man, sofern die Symptomatik des Patienten dies zulässt, die sekundären Hormontherapien ausschöpfen, bevor man zu einer Chemotherapie rät. Zu den sekundären Hormontherapien rechnet man sowohl das antiandrogene Entzugssyndrom als auch weitere Hormonmanipulationen wie Steroidbiosynthese-Inhibitoren und Östrogene zum Beispiel (siehe unten).

Das HRPC umfasst bei den meisten Patienten drei chronologische Stadien (siehe Abbildung 3). In der ersten Phase handelt es sich zumeist um einen PSA-Anstieg, der Patient ist symptomlos, die Diagnostik ergibt noch keinen Anhalt für Metastasen. In diesem Stadium sollte man auf jeden Fall die Hormonmanipulationen ausschöpfen und Patienten in experimentelle Studien einbringen. Die zweite Phase ist die längste mit einer Dauer von etwa 9–12 Monaten und ist gekennzeichnet durch den Nachweis von Metastasen, der Patient ist aber noch asymptomatisch. Auch in dieser Phase kann die sekundäre Hor-

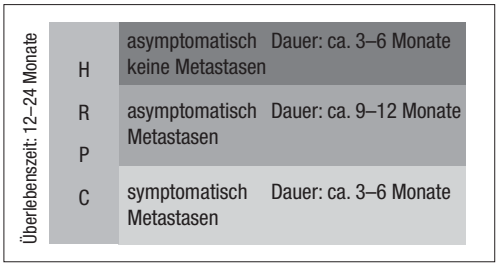


Abbildung 3. Drei Stadien des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPC).

montherapie sinnvoll sein, individuell wird man entscheiden, ob eine frühe Chemotherapie Sinn macht. Im terminalen Stadium, welches meist nur 3–6 Monate dauert, ist das vorherrschende Symptom der Schmerz durch die Metastasen. In dieser Phase ist das oberste Gebot, die Lebensqualtität aufrecht zu erhalten und zu verbessern; dies kann durch eine Chemotherapie erfolgen, man sollte aber auch immer an supportive Therapiemaßnahmen wie die palliative Radiotherapie, die enossale Radionuklidtherapie und eine suffiziente Schmerztherapie denken.

Fortführung der GnRH-Therapie

Zum Zeitpunkt der Hormonrefraktärität taucht immer die Frage auf, ob die GnRH-Therapie abgesetzt werden kann. Zum Zeitpunkt der Hormonrefraktärität existieren immer noch hormonsensible Klone; bei einem Absetzen der GnRH-Analoga ist mit einer rascheren Progredienz und einem verkürzten Überleben der Patienten zu rechnen [Reese and Small 1995, Taylor 1993]. Zwar ist mit einer Normalisierung der Testosteronwerte nicht sofort nach Absetzen der GnRH-Analoga zu rechnen; Berichte deuten darauf hin, dass es bis zu zwei Jahren dauert, bis die endogene Testosteronproduktion sich nach jahrelanger Suppression erholt, aber der Zeitraum bis zur Normalisierung ist nicht vorhersehbar [Hall 1999].

Deswegen gilt, dass auch im hormonrefraktären Stadium eine einfache Androgenblockade fortgesetzt werden sollte, es sei denn, man therapiert mit einer suffizienten sekundären Hormontherapie, z. B. einer Östrogentherapie; dann kann für die Dauer der sekundären Hormontherapie die GnRH-Therapie pausiert werden.

Androgeninsensitives, hormonsensitives Prostatakarzinom

Eine sekundäre Hormontherapie kann bei einem Teil der Patienten zu einer Remission oder zu einer Verzögerung der Progression führen. Da die therapeutischen Optionen im hormonrefraktären Stadium limitiert sind, erscheint ein Ausschöpfen aller Möglichkeiten der Hormonmanipulation sinnvoll. Zunächst muss unterschieden werden, ob bei dem Patienten eine MAB (Antiandrogen plus GnRH-Analogon oder Orchiektomie) oder eine einfache Androgenblockade (Orchiektomie oder GnRH-Analogon) vorliegt.

Antiandrogenentzugssyndrom

Es besteht Konsens, dass in diesem Falle zuerst das Antiandrogen abgesetzt werden sollte. Bei einem Teil der Patienten kann man das sogenannte Antiandrogenentzugsyndrom erwarten, dessen Pathogenese nicht eindeutig geklärt ist. Wahrscheinlich können Antiandrogene, obwohl im eigentlichen Sinne primär mit antagonistischer Wirkung, nach einer gewissen Zeit als Agonisten am Androgenrezeptor wirken und so selbst zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Reaktionskette führen. Das Tumorwachstum würde so angeregt. Ein Absetzen des Antiandrogens unter Fortsetzung der GnRH-Therapie unterbricht diese Reaktionskette. In etwa 30 % der Fälle kommt es zu einem Abfall des PSA-Wertes um mehr als 50 % (Tabelle 17). In Einzelfällen wurden auch objektive Remissionen mit bildgebenden Verfahren beobachtet und Patienten berichteten über eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Das antiandrogene Entzugssyndrom, welches auch als Steroidhormon-Entzugssyndrom bezeichnet wird, wurde für alle nicht steroidalen Antiandrogene (Flutamid, Bicalutamid, Nilutamid), das steroidale Antiandrogen (Cyproteronacetat), Östrogene (Diethylstilbestrol) und Gestagene (Megestrol) beschrieben.

Wechsel eines Antiandrogens bei maximaler Androgenblockade

Unklar ist auch, ob der Wechsel eines Antiandrogens zu einem erneuten Ansprechen führen kann. Die Gabe von 150 mg/die Bicalutamid anstatt von 750 mg/die Flutamid hat in einigen Fällen zu einem deutlichen Ansprechen geführt. So

Tabelle 17. Ansprechraten und Dauer des Antiandrogenentzugssyndroms.

Autor	Antiandrogen	n	PSA-Abfall > 50 % n (%)	Dauer (Monate)
Scher 1995	Flutamid	57	16 (28 %)	4
Herrada 1996	Flutamid	11	11 (28 %)	3,3
Breul, Paul 1996	Flutamid	12	2 (17 %)	6
Figg 1995	Flutamid	21	7 (33 %)	3,7
Schellhammer1997	Flutamid	8	4 (50 %)	–
Hornak 1997	Flutamid	35	8 (23 %)	4,1
Schellhammer 1997	Bicalutamid	14	4 (29 %)	-
Nieh 1995	Bicalutamid	3	1 (33 %)	6
Small 1995	Bicalutamid	1	1	–
Sella 1998	Cyproteron	12	4 (33 %)	6

konnte Joyce et al [1998] zeigen, dass Ansprechraten von 43 % (6 von 14 Patienten) zu verzeichnen waren. Nachdem Flutamid deutlich nebenwirkungsreicher als Bicalutamid ist, findet man heutzutage nur noch wenige Patienten die mit Flutamid im Sinne einer maximalen Hormontherapie therapiert werden. Ob die Erfolgsquote ähnlich hoch ist, wenn man im Falle einer MAB von Bicalutamid auf Flutamid wechselt, ist nicht bekannt.

Zugabe eines Antiandrogens bei einfacher Androgenblockade

Während das Antiandrogenentzugssyndrom allgemein akzeptiert und belegt ist, besteht Unsicherheit darüber ob die Zugabe eine Antiandrogens im Falle einer einfachen Androgenblockade sinnvoll ist. Einzelfälle, in denen es zu einem PSA-Abfall gekommen ist, sind beschrieben. In der Untersuchung von Joyce [1998] war ein Ansprechen nur in 6 % (1 von 17 Pat.) zu verzeichnen bei Zugabe von 150 mg Bicalutamid/Tag zur GnRH-Therapie bei steigenden PSA-Werten. Nachdem Bicalutamid eine gute Verträglichkeit zeigt und die zusätzlichen Nebenwirkungen zu einem GnRH-Analogon gering sind, empfiehlt sich der Therapieversuch. Allerdings ist die Gabe von 50 mg/die wohl zu gering, so dass eine zum GnRH-Analogen zusätzliche Therapie mit Bicalutamid in der Dosierung von 150 mg/die notwendig erscheint. Der Erfolg kann aber schnell durch eine Kontrolle des PSA-Wertes nach 4 und 8 Wochen nach Start der Therapie ermittelt werden; wenn innerhalb von 8 Wochen kein PSA-Abfall zu verzeichnen ist, ist eine weitere Therapie mit Bicalutamid nicht sinnvoll.

Sekundäre Hormonmanipulation

Die Hemmung der Steroidbiosynthese (z. B. durch Ketokonazol) oder die Gabe von Aromataseinhibitoren der ersten Generation (Aminogluthetimid) ist in den USA weit verbreitet, hat aber in Deutschland aufgrund der Nebenwirkungen keine breite Akzeptanz gefunden (Tabelle 18). Trotzdem bieten diese beiden Therapieformen die Möglichkeit, die restliche Hormonsensitivität des Tumors auszunutzen, um den Progress zu verzögern. Aminogluthetimid (2-mal 250 mg/die) und Ketokonazol (3-mal 400 mg/die) supprimieren die Steroidbiosynthese in der Nebenniere und unterdrücken somit zusätzlich die adrenale Testosteronproduktion sehr effektiv. Das Hauptrisiko unter dieser Therapie ist die Addison-Krise, zumindest die Nebenniereninsuffizienz, da auch die Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Produktion unterdrückt wird. Während ein Ersatz der Mineralokortikoide nicht routinemäßig notwendig ist, ist eine Substitution der Glukokortikoide mit Hydrokortison (20-0-10 mg/die) absolut indiziert. Wenn man Ketokonazol allerdings reduziert auf 3-mal 200 mg/die, kann meist auf die Kortisonsubstitution verzichtet werden. Eine Wirksamkeit in dieser niedrigen Dosierung ist zu beobachten, vergleichende Studien zur Dosis liegen nicht vor. Auf jeden Fall sollte der Patient aber über das Risiko einer Addison-Krise ausführlich informiert sein, sodass bei auftretenden Symptomen rasch ärztliche Hilfe aufgesucht

Tabelle 18. Ansprechraten und Dauer durch sekundäre Hormonmanipulation durch Hemmung der Steroidbiosynthese beim hormonrefraktärem Prostatakarzinom.

Autor	Antiandrogen	n	PSA-Abfall > 50 %	Dauer (Monate)	Zusatzbehandlung
Dupont 1993	Flutamid	40	32 (80 %)	14,5	Aminogluthetimid + Hydrocortison
Sartor 1994	Flutamid	29	14 (48 %)	8	Aminogluthetimid + Hydrocortison
Figg 1996	Flutamid	17	11 (65 %)	11	Aminogluthetimid + Hydrocortison
Small 1997	Flutamid	20	11 (55 %)	8,5	Ketokonazol + Hydrocortison

wird und die Kortisonsubstitution begonnen werden kann. Erschwerend kommt bei dieser Therapie in Deutschland hinzu, dass sowohl Aminogluthetimid als im Jahr 2006 auch Ketokonazol, das in niedrigerer Dosierung zur Mykosetherapie eingesetzt wurde, vom Markt genommen wurden und nur über die internationale Apotheke zur Zeit zu beziehen sind. Eine weitere Alternative in der sekundären Hormontherapie ist der Einsatz von Östrogenen. Vor der Einführung der GnRH-Analoga als Standardtherapie des metastastierten Prostatakarzinoms verwendet, wurden sie von den GnRH-Analoga aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos (Thrombosen, Embolien) komplett abgelöst. Der Einsatz von Östrogenen in der sekundären Therapie dagegen ist sicher möglich, der Patient ist über das thrombembolische Risiko zu informieren. Eine Prophylaxe wäre nur durch eine Marcumarisierung des Patienten möglich, was nicht sinnvoll erscheint. Die Qual der Wahl liegt bei der Auswahl des Präparates. Ursprünglich wurden die Östrogentherapien beim Prostatakarzinom die Diethylstilbestrol (DES) durchgeführt, dabei wurden Dosierungen zwischen 1 und 3 mg/die angewendet. Es erscheint ausreichend mit 1 mg zu beginnen, ggf. kann und sollte die Dosierung dann angepasst werden, je nach Therapieverlauf. Wie bei den Steroidbiosynthese-Inhibitoren ist aber DES in Deutschland nicht verfügbar, kann aber über die internationale Apotheke bezogen werden. Alternativ kommen in Deutschland verfügbare Östrogenpflaster (Estradiol 8 mg TTS, 1–2 Pflaster alle 2 Tage) in Betracht, allerdings handelt es sich hierbei um einen Off-label-use.

Auch die Gabe von Glukokortikoiden kann unter dem Kapitel sekundäre Hormontherapie subsumiert werden. Man kennt die Wirkung von Kortison vor allem aus den placebokontrollierten Studien, z. B. mit Suramin, wo Patienten im Placebo-Arm nur aufgrund hoch dosierter Gabe von Kortison in bis zu der Hälfte der Patienten symptomatisch und auch laborchemisch mit einem PSA-Abfall auf die Glukokortikoidgabe reagiert haben. So berichtet z. B. *Nishiyma* [1998] von einer PSA-Reduktion von über 50 % in 57 % der Patienten mit Dexamethason (1,5 mg/die).

Diese Therapie bringt erwartungsgemäß nur einen vorübergehenden Effekt, kann insbesondere bei symptomatischen Patienten aber durchaus sinnvoll sein.

Androgeninsensitives und hormoninsensitives Prostatakarzinom

Unter diesem Begriff versteht man das eigentliche hormonrefraktäre Karzinom. Hier ist es zu einer Tumorprogression nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten der Hormonmanipulation gekommen. Folgende Optionen bieten sich in diesem Erkrankungsstadium:

- Zytotoxische Chemotherapie
- Experimentelle Therapieformen
- Alternative Therapiemaßnahmen
- Rein supportive Therapiemaßnahmen (best supportive care)

Die therapeutischen Optionen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom (HRPC) sind limitiert. Eine begrenzte Lebensverlängerung konnte bisher nur für die Taxan-Chemotherapie erreicht werden. Einige Protokolle zeigten jedoch trotz fehlender Lebensverlängerung einen guten palliativen Effekt und neuere, viel versprechende Substanzen sowie neue Therapiestrategien sind in Erprobung. Zudem glaubt man mit dem PSA einen Surrogat-Parameter für das Ansprechen gefunden zu haben, der eine effektive und realistische Beurteilung des Therapieerfolgs erlaubt.

Zunächst muss erwähnt werden, dass die Definition HRPC in den letzten Jahren eine Wandlung erfahren hat. In allen Studien ist die Reduktion des PSA-Wertes als Response-Kriterium wichtiger Bestandteil. Entscheidend scheint ein PSA-Abfall um mehr als 50 % über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen zu sein. Diese 50 %ige PSA-Reduktion hat sich als unabhängiger Prognoseparameter erwiesen [Palmberg 1999] und wird als partielle Remission bezeichnet, da der PSA-Abfall mit einer besseren Prognose vergesellschaftet ist.

In früheren Jahren galt die zytotoxische Chemotherapie als relativ unwirksam beim HRPC. Durch eine neue Einschätzung der Response-Parameter (PSA, palliative Endpunkte) aber hat sich diese Sicht in den letzten Jahren gewandelt.

Zytotoxische Chemotherapie

Die Erfolge der Chemotherapie des Prostatakarzinom sind limitiert. Ein objektives Ansprechen ist in durchschnittlich 20 % der bisher erprobten Chemotherapieregime im hormonrefraktären Stadium beschrieben. Seitdem allgemein akzeptiert ist, dass ein PSA-Abfall über 50 % des Ausgangswertes als Surrogatparameter für eine partielle Remission herangezogen wird, liegen die Responseraten deutlich höher (Tabelle 19). Allerdings sind nur drei Substanzen in der Therapie des HRPC zugelassen in Deutschland, Estramustinphosphat, Mitoxantron und Docetaxel.

Schon seit Mitte der 1970er Jahre wird Estramustinphosphat (EMP) in der Therapie des HRPC verwendet und galt als „Quasi Standard"-Behandlung. *Iversen* et al [1997] haben in einer randomisierten Phase-III-Studie EMP mit Placebo verglichen. Hier fand sich hinsichtlich der Zeit bis zur Progression, dem Überleben und dem subjektiven Ansprechen kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ein PSA-Abfall war aber im EMP-Arm (29/68 Pat.) deutlich häufiger als im Placebo-Arm (3/68 Pat.).

Die einzige von der FDA zugelassene Chemotherapie des HRPC besteht in der Kombination von Mitoxantron und Prednison. *Tannock* et al [1996], konnten in einer großen randomisierten Phase-II-Studie zeigen, dass diese Kombination sowohl hinsichtlich des PSA-Ansprechens, aber auch hinsichtlich palliativer Endpunkte der alleinigen Prednison-Gabe überlegen ist. Trotzdem konnte auch mit diesem Chemotherapieregime keine Lebensverlängerung erzielt werden.

Ende 2004 hat das Taxan Docetaxel, gewonnen aus der europäischen Eibe Taxus baccata, die Zulassung in der Therapie des HRPC erhalten. Docetaxel wurde in zwei großen internationalen Zulassungsstudien TAX327 [Tannock 2004] und SWOG99-16 [Petrylak 2004] getestet. Das bedeutendste Ergebnis aus diesen Studien ist die statistisch signifikante Lebensverlängerung in der Taxangruppe im Vergleich zu dem Kontrollarm mit Mitoxantron. Damit stellt Docetaxel derzeit das einzige Chemotherapeutikum beim HRPC mit nachgewiesener Lebensverlängerung dar. Diese beiden Zulassungstudien haben wichtige Fragen beantwortet. Aus den Ergebnissen hat sich die Monotherapie mit Docetaxel (75 mg/m^2 Körperoberfläche) im dreiwöchentlichen Rhythmus als überlegen gezeigt gegenüber dem wöchentlichen Schema mit Docetaxel und der bis dahin als Standardtherapie bezeichneten Mitoxantron-Therapie. Die SWOG-Studie hat zusätzlich gezeigt, auch wenn es keine direkt vergleichende Studie mit der Taxan-Monotherapie gibt, dass die Kombination mit Estramustinphosphat nicht notwendig ist, da die Ergebnisse vergleichbar, die Nebenwirkungen aber deutlich erhöht waren.

Der Überlebensvorteil in den beiden Studien betrug allerdings nur knapp drei Monate für den Taxan-Arm, wobei ein hoher Prozentsatz der Patienten im Mitoxantron-Arm nach Ausscheiden aus der Studie wegen Progress ein Taxanderivat außerhalb der Studie erhielten. Neben dem Überlebensvorteil zeigte die TAX327 und

Tabelle 19. PSA-Ansprechen und subjektive Verbesserung unter verschiedenen Nichttaxan-Chemotherapieregimen.

Chemotherapie	PSA-Ansprechen	Subjektives Ansprechen	Autor
Estramustinphosphat (EMP)	47 %	18 %	Iversen 1997
Mitoxantron + Prednisolon	33 %	37 %	Tannock 1996
5-Fluorouracil + Folinsäure	–	60 %	Breul 1997
Carboplatin	11 %	50 %	Jungi 1998
Doxorubicin + EMP	58 %	27 %	Culine 1998
Suramin + EMP	33 %	–	Falcone 1999
Etoposid + EMP	22 %	–	Pienta 2001
Paclitaxel + EMP	53 %	–	Hudes 1992
Etoposid + Paclitaxel + EMP	65 %	–	Pienta and Smith 1997
Etoposid + Vinorelbin + EMP	56 %	–	Colleoni 1997
Docetaxel + EMP	68 %	–	Savarese 2001
Docetaxel + EMP	71 %	–	Copur 2001

SWOG99-16 einen Vorteil für die Docetaxel-Gabe zugunsten der PSA-Reduktion, Schmerzpalliation und verbesserten Lebensqualität (alle statistisch signifikant) und auch bezüglich der objektiven Tumorresponse, wenn auch dieser Parameter keine statistische Signifikanz erreichte. Damit war Docetaxel in allen Belangen der Mitoxantron-Gabe überlegen und kann als neue Standardtherapie in der First-line-Therapie beim HRPC mittels Chemotherapie bezeichnet werden. Die Nebenwirkungen unter Taxantherapie, die mit begleitender Kortikoidgabe durchzuführen ist, zeigt eine akzeptable, aber zu beachtende Toxizität (siehe Tabelle 20).

Insgesamt kann festgestellt werden, dass Docetaxel in mehr als der Hälfte der Patienten eine partielle Remission induziert und sowohl eine deutliche symptomatische Verbesserung als auch eine Lebensverlängerung für die Patienten bedeutet. Gerade HRPC-Patienten mit Knochenmetastasen, ob symptomatisch oder asymptomatisch, bei kurzer PSA-Verdopplungszeit sind geeignete Kandidaten für die Chemotherapie mit Docetaxel. Die Therapie sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden, die Therapie kann prinzipiell ambulant verabreicht werden. Offene Fragen zur Chemotherapie mit Docetaxel betreffen vor allem das Thema, welcher Patient am meisten von der Therapie profitiert, wie viele Zyklen man mindestens und höchstens verabreichen sollte, bzw. ob eine intermittierende Chemotherapie mit Docetaxel Sinn macht. Hierzu läuft gerade eine AUO-Studie in Deutschland. Daneben ist von besonderem Interesse, welcher potenzielle Kombinationspartner eine Verbesserung der Taxan-Therapie erbringen wird. Sehr interessante Kandidaten sind vor allem hochdosiertes Vitamin D und Thalidomid. Vitamin D scheint sowohl die Wirksamkeit zu steigern als auch die Verträglichkeit zu verbessern [Beer 2006]. Die ersten positiven Ergebnisse werden derzeit in der multinationalen Phase-III-Studie (ASCENT-TRIAL) überprüft. Neben Vitamin D ist der Angiogeneseinhibitor Thalidomid, der unter dem Präparatenamen Contergan® eine traurige Berühmtheit in den 1970er Jahren erlangt hat durch die induzierten Verstümmelungen bei Neugeborenen als Folge der Anwendung als Schlafmittel in der Schwangerschaft. In der Tumortherapie ist Thalidomid aber ein bewährtes und heiß diskutiertes Medikament; es steht vermutlich vor der Wiederzulassung in Deutschland. Erste frühe Ergebnisse [Dahut 2004] zeigen, dass die Wirksamkeit durch die Kombination von Docetaxel und Thalidomid vermutlich deutlich verbessert werden kann.

Eine weitere Chemotherapie nach Docetaxel ist bisher nicht etabliert. Die oben beschriebenen Chemotherapeutika besitzen eine gewisse Wirksamkeit, die auch nach der Therapie mit Docetaxel nachweisbar sein dürfte. Als neues Medikament ist Satraplatin [Sternberg 2005] in einer Phase-III-Zulassungsstudie getestet worden, die Ergebnisse wurden bisher aber nicht publiziert.

Tabelle 20. Nebenwirkungsraten unter Docetaxel-Monotherapie (TAX-327).

Komplikation	Grad	Rate
Hämatotoxizität	Neutropenie	32 %
	Neutropenisches Fieber	3 %
	Anämie	5 %
	Thrombopenie	1 %
Anorexie	Alle Grade	17 %
Anorexie	Grad III/IV	1,2 %
Haarverlust	Alle Grade	65 %
Nagelveränderungen	Alle Grade	30 %
Epistaxis	Alle Grade	6 %
Epiphora	Alle Grade	10 %
	Grad III/IV	0,3 %
Neuropathie	Alle Grade	30 %
	Grad III/IV	2 %
Ödeme	Alle Grade	19 %
	Grad III/IV	0,6 %

Erste Erfahrungsberichte deuten darauf hin, dass Satraplatin möglicherweise als Second-line-Chemotherapeutikum in der Behandlung des HRPC die Zulassung bekommen könnte, aber es bleibt abzuwarten, was die Zulassungsstudie für Ergebnisse vorlegen wird. Eine weitere interessante Gruppe stellen die Mikrotubuli-Stabilisatoren, Epothilone, dar. Diese Chemotherapeutika zeigen in Phase-I- und -II-Studien beim HRPC ähnlich gute Ansprechraten wie die Taxane [Smaletz 2003, Hussain 2005]; was sie besonders interessant erscheinen lässt, ist die Wirksamkeit in taxanresistenten Tumoren. Die Nebenwirkungsraten scheinen höher zu liegen als für die Taxane, aber in etwa dasselbe Spektrum aufzuweisen wie die Taxane. Weiterführende Studien bleiben abzuwarten, um die Wertigkeit der Epothilone, wie z. B. Paputilon und Ixabepilon, zu beurteilen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate modulieren den Knochenstoffwechsel und Kalziumhaushalt durch Hemmung der Osteoklastenzahl und -aktivität. Zusätzlich haben die Bisphosphonate einen hemmenden Einfluss auf Tumorzellen.

Der Wert der Bisphosphonattherapie ist für Tumoren mit überwiegend osteolytischen Knochenläsionen, wie z. B. beim Mammakarzinom [Hortobagyi 1996], belegt. Beim Prostatakarzinom mit überwiegend osteoblastischer Metastasierung gibt es eine Phase-III-placebokontrollierte Studie von *Saad* [2004]. In dieser Zulassungsstudie wurde der Effekt von Zoledronsäure auf die Verhinderung von Komplikationen durch Knochenmetastasen untersucht. Statistisch signifikant wurden Skelettkomplikationen reduziert. So lag die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der 1. Skelettkomplikation bei 488 Tagen im Behandlungsarm, wobei im Placebo-Arm nur 321 Tage verzeichnet wurden. Zudem hat das Bisphosphonat einen schmerzpalliativen Effekt gezeigt. Interessanterweise war auch das Überleben verlängert mit 546 Tagen im Zoledronat-Arm und 464 Tagen im Placebo-Arm, wenn auch dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Zoledronsäure ist derzeit das einzige Bisphosphonat, welches die Zulassung beim HRPC hat. Die unterschiedlichen Bisphosphonate unterscheiden sich durch ihre unterschiedliche Potenz, die um den Faktor 10 000 variieren kann. Eine vergleichende Studie der verschiedenen Präparate liegt nicht vor. Eine orale Bisphosphonattherapie hat jedoch beim Prostatakarzinom keinen Erfolg gebracht, so dass nur neuere Bisphosphonate sinnvoll erscheinen. Aufgrund der vorliegenden Zulassung erscheint Zoledronsäure in allen Patienten mit nachgewiesenen Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom indiziert zu sein. Unklar bleibt die

Dosierung, in der Zulassungsstudie wurden 4 mg alle drei Wochen appliziert. Dieses Zeitintervall erscheint rein empirisch festgelegt zu sein, da es initial an das Intervall der Chemotherapie bei früheren Studien angepasst wurde. Ob eine Therapie auch in dreimonatlichen Intervallen ausreichend ist, wie es bei der Osteoporoseprophylaxe üblicherweise durchgeführt wird, ist nicht bekannt. Im hormonrefraktären Stadium dürfte eine 3- bis 4-wöchentliche Applikation sinnvoll sein. Eine Dosierung mit 8 mg/Applikation wurde wegen erhöhter Toxizität nicht weiterverfolgt. Eine initial beschriebene Nephrotoxizität kann durch eine langsame Applikation minimiert werden. Es empfiehlt sich eine Kurzinfusion über mindestens 30 Minuten und eine Verdünnung des Medikamentes mit mindestens 100 ml. Die Nephrotoxizität muss aber bei eingeschränkter Nierenfunktion beachtet werden und die Dosis dementsprechend angepasst werden. Ein weiteres signifikantes Problem der Bisphosphonate stellt die Osteonekrose dar. Diese tritt bei schlechtem Zahnstatus gehäuft auf. Vor einer Bisphosphonattherapie ist deshalb eine Abklärung des Zahnstatus sinnvoll. Wichtig erscheint auch darauf hinzuweisen, dass eine gleichzeitige Substitution des Patienten mit Kalzium und Vitamin D notwendig ist, um die Wirksamkeit des Bisphosphonates auszuschöpfen.

Neue Therapieansätze

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom stellt eine Herausforderung für den Urologen dar. Keine etablierte Therapie konnte bisher eine Lebensverlängerung in diesem Patientengut belegen. Hauptzielkriterium der Therapieansätze ist eine Verbesserung und Erhaltung der Lebensqualität der Patienten. Da die zytotoxische Therapie deutliche Nebenwirkungen zeigt, ist sie für symptomatische Patienten reserviert. Derzeit ist keine Standardtherapie für asymptomatische Patienten im hormonrefraktären Stadium verfügbar. Die molekularbiologischen Erkenntnisse von der Progression des Prostatakarzinoms haben zu einer Vielzahl von Entwicklungen geführt, welche derzeit in klinischen Studien erprobt werden. Keine dieser Entwicklungen kann zum jetzigen Zeitpunkt außerhalb von Studien empfohlen werden. Gleichzeitig kann man aber nur dazu ermutigen, Patienten in diese Studien einzubringen, da eine Vielzahl interessanter Substrate auf den Markt drängt und die Klärung, welches Präparat möglicherweise welchem Patienten helfen kann, möglichst rasch geklärt werden sollte.

Smart drugs

Unter smart drugs oder small molecules versteht man eine Vielzahl von verschiedenen Therapieansätzen, wie z. B. Wachstumsfaktorinhibitoren, Rezeptorantagonisten, Antikörpertherapien, antiangiogenetische Therapiestrategien und ähnliches. Viele dieser Therapieansätze sind in letzter Zeit und werden in nächster Zeit in klinischen Studien erprobt werden. Diese neuen smart drugs sind für das HRPC von besonderem Interesse, da mit zunehmendem molekularbiologischem Verständnis die Tumorbiologie auch für das Prostatakarzinom evident wird und ein gezielter Eingriff in tumorspezifische Pathways möglich erscheint.

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom bildet auf autokrinem Weg eigene Wachstumsfaktoren, z. B. Endothelin-1 [Nelson 2000]. Inhibitoren dieser Wachstumsfaktoren können den Tumorprogress verlangsamen. Am vielversprechendsten beim Prostatakarzinom ist dabei ein Endothelin-Antagonist. Für diesen Antagonisten (Atrasentan) liegen viel versprechende präklinische und frühe klinische Daten vor. Die durchgeführte Phase-III-Studie enttäuschte jedoch bezüglich der Ergebnisse. Eine Zulassung durch die FDA wurde jedoch beantragt, es liegt noch keine Entscheidung vor.

Die Blockade wichtiger Wachstumsfaktor-Kaskaden stellt ein weiteres neues und interessantes Gebiet in der Therapie fortgeschrittener Tumoren dar. Einer der bekanntesten Vertreter dieser Tyrosinkinasen ist der Her-2/neu-Pathway. Cetuximab und Trastuzumab sind beispielweise Antikörper, die den EGFR-Pathway blockieren können [Barton 2001]. Trastuzumab hat eine erhebliche Bedeutung beim Mammakarzinom erlangt, aber die Ergebnisse als Monotherapie beim Prostatakarzinom waren enttäuschend [Ziada 2004]. Ähnliches konnte für einen Inhibitor des EGFR (epidermal growth factor receptor) beschrieben werden; mittels Gefitinib konnte kein Ansprechen in der Monotherapie im HRPC gesehen werden [Canil 2005].

Die Inhibition der Angiogenese zur Kontrolle metastasierter Tumoren ist ein interessanter Ansatz in der Tumortherapie. Substanzen wie Endostatin, Angiostatin, Marimistat oder Linomide konnten in Tierexperimenten bereits Erfolge zeigen. Aber auch für diese Substanzen gilt, dass der Einsatz beim Prostatakarzinom in Studien untersucht werden muss, um die Wertigkeit im klinischen Alltag zu beweisen [Choy 2001].

Monoklonale Antikörper gegen bestimmte Proteine oder Tumorantigene sind in der Erprobung. Insbesondere die Konjugation monoklonaler Antikörper mit radioaktiven Substanzen oder zytotoxischen Medikamenten ist vielversprechend, erste Phase-I-Studien haben die Machbarkeit mit anti-PSMA gezeigt [Bander 1994]. Erste klinische Ergebnisse zeigen, dass eine gewisse Wirksamkeit dieser Strategie nachweisbar ist. So haben etwa 11,4 % eine partielle Remission mit PSA-Abfall über 50 % und einer Dauer zwischen 3 und 8 Monaten gezeigt [Bander 2005], dosislimitierend scheint die Myelosuppression zu sein [Vallabhajosula 2005], so dass über eine kombinierte Therapie mit einem Taxan nachgedacht wird.

Tabelle 21 gibt einen Überblick über interessante Substanzklassen und deren möglichen Substraten bei der Therapie des HRPC. Ob einer dieser Stoffe als Monotherapeutikum oder in Kombination mit einem erprobten Medikament sich behaupten wird, ist vollkommen offen, auch in welchem Stadium diese neuen smart drugs Sinn machen können wird bisher nur hypothetisch diskutiert, es fehlen die klinischen Daten hierzu.

Gentherapie

Nach der Identifikation des humanen Genoms und der zunehmenden Erkenntnis der Karzinogenese und Tumorprogression auf genetischer Ebene sowie dem Know-how der genetischen Manipulation sind gentherapeutische Ansätze ein sehr viel versprechendes Konzept der Zukunft. Die Gentherapie kann verschiedene Ziele verfolgen: als korrektive Gentherapie, zytoreduktive Gentherapie oder Immunmodulation. Während die korrektive Gentherapie versucht, Fehler im genetischen Code von Tumoren auszugleichen, wird bei der zytoreduktiven Gentherapie versucht, Tumorgewebe zu reduzieren. Die korrektive Gentherapie beim Prostatakarzinom wurde für das p53 versucht, allerdings liegen keine klinischen Studienergebnisse vor. Es er-

Tabelle 21. Neue Therapiestrategien, die in der Therapie des HRPC derzeit viel versprechend überprüft werden.

Substanzklasse	Vertreter
Antikörper	Anti-PSMA
RANKL-Inhibitoren	AMG162
Endothelinantagonisten	Atrasentan (Xinlay®)
Proteosomeninhibitor	Bortezomib (Velcade®)
Antiangiogenese, VEGF-R	Thalidomid (Contergan®), Cilengitide, Bevacizumab (Avastin®)
Wachstumsfaktorinhibitoren	
Her-2/neu	Trastuzumab (Herceptin®)
EGFR	Gefitinib (Iressa®), Erlotinib
PDGFR	Imatinib (Glivec®)
Raf-Kinase-Inhibitor	Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®)
Antisense-Strategien	Oblimersen (Genasense®)
Immuntherapie, Gentherapie	Provenge®, GVAX® Prostavax®
Apoptose	Exisulind (Aptosyn®)
Vitamine	Cholecalciferol Vitamin D3
Radikalenfänger/Antioxidantien	Lycopen
Retinoide	All-trans retinoic Säure

scheint auch schwierig einen korrektiven Weg einzuschlagen, da die genaue Karzinogese beim PC nicht bekannt ist und eher von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen ist. Die zytoreduktive Gentherapie wurde ebenfalls in verschiedenen Therapieansätzen erprobt. Zumeist wurde versucht, einen viralen Vektor an den Tumor zu dirigieren und ihn dort mit einem Prodrug zu aktivieren. Diese Therapieansätze sind erschwert durch zwei hauptsächliche Probleme, die Toxizität der Vakzine und die Selektivität der Vakzine für den Tumor. Am viel versprechendsten und am weitesten erforscht ist die immuntherapeutische Tumorvakzine. Der große Vorteil dieser Gentherapie ist die Sicherheit und fehlende Toxizität der Vakzine [Kübler 2003]. Im Mittelpunkt der Immunvakzine steht die Rekrutierung und Aktivierung von antigenpräsentierenden Immunzellen, die potenteste dieser Art ist die dendritische Zelle (DC). Zwei unterschiedliche Wege werden derzeit verfolgt. Zum einen die in-vivo-Rekrutierung von DCs. Dies wird erreicht durch eine gentherapeutisch manipulierte allogene Tumorvakzine, wobei Immunstimulantien gentherapeutisch den Tumorzellen beigefügt werden. Diese Tumorvakzine wird nach einer letalen Radiotherapiedosis dem Patienten zumeist subkutan oder intrakutan appliziert. Die Tumorzellen rekrutieren antigenpräsentierende Immunzellen in vivo und lösen eine – so die Hypothese – spezifische Immunantwort gegen Tumorantigene aus. Der große Vorteil dieser Strategie liegt in der fertigen Vakzine die tiefgefroren vorgehalten werden kann. Die am besten untersuchte Immunvakzine dieses Verfahrens ist G-VAX® [Simons and Sacks 2006]. In der Phase I konnte keine dosislimitierende Toxizität festgestellt werden, die Phase-II-Studie hat ein Ansprechen bezüglich des PSA-Wertes in 32 % ergeben. Interessanterweise benötigt dieses Therapieregime etwa 2 Monate, bevor eine biochemische Response zu erwarten ist, was mit der Trägheit des Immunsystems zu erklären ist. Dies wirft allerdings die Frage auf, wie wir in Zukunft diese Therapiestrategien bezüglich Effizienz evaluieren wollen. Derzeit laufen die internationalen Zulassungstudien von G-VAX® als Monotherapie gegen Docetaxel aber auch in der Kombinationstherapie G-VAX® und Docetaxel versus Docetaxel; ebenfalls eine interessante Kombinationsstudie mit MDX010, einem CTLA-4-Rezeptor-Antagonisten, der die Immunschwäche gegen Tumorantigen überwinden soll.

Der zweite Weg zur Rekrutierung der DCs verfolgt den Ansatz der Stimulierung der DCs ex vivo. Hierbei werden von dem Patienten periphere Blutmonozyten gewonnen, diese werden dann kultiviert und gereift, bevor sie mit dem Tumorantigen „ge-primed“ werden. Dabei gibt es verschiedene Methoden der Tumorantigen-Beladung der DCs. Diese Vakzine wird dann meist in Kombination mit Immunstimulantien dem Patienten geimpft. Der Nachteil dieses Verfahrens stellt die unfertige Vakzine dar, so dass die Gewinnung von DCs bei jedem Patienten erfolgen muss, hat jedoch den Vorteil, dass eine sichere Rekrutierung von DCs möglich ist. Das am weitesten entwickelte Medikament dieser Strategie ist Provenge®. Hierbei handelt es sich um periphere Blutmonozyten, die nach Kultivierung und Reifung über 48 Stunden mit einem Fusionsprotein aus prostataspezifischer saurer Phosphatase und GM-CSF als Immunstimulanz (= Sipuleucel®) beladen werden. Provenge® wurde bereits in mehreren Phase-I-, -II- und -III-Studien getestet. Ähnlich G-VAX® ergab sich keine dosislimitierende Toxizität [Lin 2006]. In der von *Small* durchgeführten Phase-III-Studie, deren Ergebnisse bisher nur in Abstraktform vorliegen, findet sich eine niedrige PSA-Response von nur 4,4 %, PSA-Abfall über 50 %, aber ein Überlebensvorteil für die Patienten im Provenge®-Arm von 25,9 Monaten gegenüber 21,4 Monaten im Placebo-Arm. Die 3-Jahres-Überlebensrate war statistisch signifikant mit 34 % für die Provenge®-Gruppe besser als für die Placebo-Gruppe (11 %). Diese Überlebensdaten geben Anlass zur Hoffnung, dass dieses Medikament, welches derzeit in größeren Phase-III-Studien getestet wird, unter anderem auch in Kombination mit Docetaxel, möglicherweise auch die Zulassung für das HRPC erhalten könnte.

Gentherapie klingt für den Urologen und Onkologen manchmal noch so weit entfernt vom klinischen Alltag, dass man sich mit diesen Therapieformen nicht auseinandersetzt, aber G-VAX® und Provenge® zeigen, dass wir uns bald ernsthafte Gedanken über den klinischen Einsatz dieser Substanzen machen müssen.

Alternative Therapien

Nachdem wie oben ausgeführt nur wenige Therapien im HRPC-Stadium zur Verfügung stehen, die vielversprechende Erfolge belegen, werden immer wieder alternative Therapien mit und ohne wissenschaftlicher Überprüfung am Markt angeboten und auch von den Patienten in Anspruch genommen.

PC-Spes

Der bekannteste, aber nicht mehr verfügbare Vertreter aus dieser Gruppe stellte das PC-Spes dar. PC-Spes war eine Mischung von insgesamt 8 Kräutern. PC-Spes weist eine starke östrogene Wirkung auf [DiPaola 1998]. Die Einnahme der Substanz führte bei einigen Patienten zu einem deutlichen PSA-Abfall, sowohl im virginellen [Moyad 1999] als auch im hormonrefraktären Stadium. 80–100 % der Patienten reagieren mit einem PSA-Abfall, etwa die Hälfte um mehr als 50 % [Small 2000, Oh 2001]. Die Dauer des Ansprechen betrug zwischen 2,5 und 12 Monaten. Nebenwirkungen sind nicht sehr häufig, reflektieren aber die östrogene Komponente. Beobachtet wurden thrombembolische Komplikationen (etwa 5 %) und allergische Reaktionen (3 %). Auch Fälle einer disseminierten intravasalen Gerinnung sind beschrieben [Loch 2001]. Mittlerweile wurde PC-Spes durch die FDA vom Markt genommen, da in dem als Nahrungsergänzungsmittel deklarierten Präparat Verunreinigungen mit Östrogenen und Warfarinen nachweisbar waren. Diese Verunreinigungen können möglicherweise die Wirkungen von PC-Spes zumindest teilweise erklären, es ist somit von einem betrügerischen Vorgehen auszugehen. Obwohl PC-Spes nicht mehr erhältlich ist, gibt es eine Vielzahl dieser Präparate (PC Calm, Pro Sepres etc.), die weiterhin auf dem Markt verfügbar sind, mit fraglicher Wirksamkeit. Während PC-Spes aber in wissenschaftlichen Studien untersucht wurde und damit die Wirksamkeit nachgewiesen wurde, gilt dies für die Nachahmerpräparate in keinem Fall. Trotzdem werden die Behandler des Prostatakarzinoms immer wieder mit diesen Medikamenten konfrontiert, die die Patienten über Internetforen offeriert bekommen. Eine Stellungnahme ohne evidenzbasierte Studien ist für uns aber nicht möglich.

Supportive Therapie

Letztendlich ist die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms die Therapie der Symptome und Komplikationen, nachdem keine kurative Therapie zur Verfügung steht. Unter dem Gesichtspunkt der Verbesserung der Lebensqualität sind auch supportive Maßnahmen zu sehen. Supportive Therapiemaßnahmen sind in der Regel einfache, aber für den Patienten sehr bedeutsame Maßnahmen, an die der behandelnde Arzt immer denken sollte. Dabei haben die Therapeuten häufig zu bedenken, z. B. bei der Schmerztherapie, potente Morphinderivate einzusetzen; da der Umgang mit den meist fachübergreifenden Medikamenten Neuland darstellt oder aber aufgrund der Einfachheit der Maßnahmen, wird häufig nicht daran gedacht.

Schmerztherapie

Die Schmerzsymptomatik metastasierter Patienten steht beim Prostatakarzinom im Vordergrund. Die Bekämpfung der Schmerzen ist das Hauptziel der Behandlung im hormonrefraktärem Stadium und hat die größte Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten. Die Stufentherapie der Analgetika ist allgemein bekannt, wichtiger Aspekt ist sicherlich eine rasche und großzügige Therapie und frühzeitiger Einsatz von morphinartigen Derivaten; die Anwendung transdermaler Pflaster, z. B. Fentanyl-Pflaster, erleichtern die Anwendung und durch die kontinuierliche Abgabe des Schmerzmittels über Tage ist auch eine kontinuierliche Schmerzfreiheit des Patienten deutlich leichter zu erreichen. In Anbetracht der Lebenserwartung und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Schmerzen des Patienten ist Zurückhaltung aufgrund möglicher Nebenwirkungen die falsche Entscheidung. Auch der Einsatz von Antidepressiva an dieser Stelle ist eine sinnvolle Maßnahme, nicht oder nicht nur wegen dem antidepressiven Effekt, sondern aufgrund des Nebeneffektes der Erhöhung der Schmerzschwelle des Patienten durch diese Medikamente. Eine Schmerzpalliation wird aber nicht nur durch Analgetika erreicht. An dieser Stelle sei noch einmal auf die Erfolge der Chemotherapie zur Schmerzpalliation verwiesen, hier kann auch eine Mitoxantron-Chemotherapie nach einer erfolglosen oder nicht mehr wirksamen Taxantherapie ihre Daseinsberechtigung haben. Daneben

ist insbesondere eine palliative Radiotherapie ein sinnvolles Konzept der Schmerzbekämpfung. Eine frühzeitige palliative Bestrahlung symptomatischer Knochenmetastasen nimmt dem Patienten relativ rasch die Schmerzen und beugt zusätzlich einer drohenden Skelettkomplikation im Sinne einer pathologischen Fraktur zumeist vor. Gerade eine palliative Radiatio der Wirbelsäule kann hierbei die Gefahr einer Querschnittssymptomatik reduzieren. Bei ausgeprägter Skelettmetastasierung, sogenannter Superscan im Knochenszintigramm, kann auch eine Schmerzbekämpfung mittels enossaler Radiotherapie mit Rhenium oder Strontium erzielt werden. Häufig wird dieses Medikament erst erwogen, wenn die Knochenmarksreserven des Patienten erschöpft sind und dann aufgrund der zusätzlichen Myelotoxizität der enossalen Therapie der Einsatz nicht mehr möglich ist. Deswegen sollte man bei einem Superscan im Knochenszintigramm frühzeitig derartige Therapien erwägen. Der Einsatz von Bisphosphonaten hat neben dem knochenstabilisierenden Effekt eine Reduktion der Schmerzen zur Folge. Eine begleitende Bisphosphonattherapie beim ossär metastastierten Prostatakarzinom kann man deswegen als Standardtherapie bezeichnen.

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass sich durch eine Vielzahl von Maßnahmen eine Schmerzreduktion beim ossär metastasierten Prostatakarzinom erzielen lässt, der wichtige Aspekt für den Patienten ist dabei der frühzeitige und suffiziente Einsatz.

Infravesikale Obstruktion
Bei obstruierendem Primärtumor kann die palliative Resektion des Primärtumors erwogen werden. Die Komplikationen sind vergleichbar mit denen der TURP bei der benignen Prostatahyperplasie. Die Inkontinenz nach palliativer TURP sollte nicht höher liegen als bei der TURP bei Prostataadenom, allerdings kann eine Sphinkterbeeinträchtigung durch lokales Tumorwachstum eine kausale Ursache für Inkontinenz darstellen. Die Alternative sind der Blasenkatheter bzw. suprapubische Fistel. In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten ist die Elektroresektion der Dauerableitung über einen Katheter sicher vorzuziehen in Bezug auf die Lebensqualität. Die Hypothese, dass durch Einschwemmung von Tumorzellen durch die Resektion die Prognose des Patienten verschlechtert wird, ist nicht haltbar, diese sehr frühen Studien haben nicht das Tumorstadium adäquat berücksichtigt, so dass selbstverständlich von einer schlechteren Prognose von HRPC-Patienten mit infravesikaler Obstruktion auszugehen ist, diese ist aber nicht begründet durch die therapeutische Verschlechterung durch die TURP, sondern durch die große Tumormasse, die die Obstruktion bedingt.

Supravesikale Obstruktion
Die supravesikale Obstruktion kann durch Kompression der Harnleiter im Blasenniveau durch den Primärtumor verursacht werden oder häufiger durch Kompression von Lymphknotenmetastasen. In Bezug auf den Allgemeinzustand des Patienten und der einzuschätzenden Prognose können neben der Harnleiterschienung und perkutanen Nephrostomie in Einzelfällen auch die Harnleiterneuimplantation bzw. Ureterokutaneostomie in Erwägung gezogen werden.

Rektumkompression
Bei lokal obstruierendem Tumor mit Kompression des Rektums sollte frühzeitig die Anlage eines Kolonstomas erwogen werden, welches in der Endphase der Erkrankung die Lebensqualität des Patienten verbessert und nicht einschränkt. Diese Komplikation ist für das Prostatakarzinom allerdings sehr selten.

Pathologische Fraktur und Rückenmarkskompression
Die Mehrzahl der Komplikationen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sind bedingt durch Knochenmetastasen. Obwohl es sich um eine überwiegend osteoblastische Metastasierung handelt, muss von einer Instabilität des befallenen Knochenareals ausgegangen werden. Je nach Lokalisation und Ausprägung der Metastasierung kann in tragenden Skelettteilen eine drohende Fraktur neben der Schmerzsymptomatik vorliegen. Eine prophylaktische Bestrahlung kann einer drohende Fraktur vorbeugen. Es ist Aufgabe des betreuenden Arztes, diese Gefahr frühzeitig zu erkennen, um Frakturen weitestgehend zu vermeiden. Die Therapie der eingetretenen Fraktur ist, sofern funktionell notwendig, eine operative Stabilisierung oder Entlastung mittels Hilfsmittel, z. B. durch ein Korsett.

Der Hauptaugenmerk liegt dabei auf Metastasen in der Wirbelsäule. Nicht nur die überdurchschnittliche Häufigkeit der Metastasen in der Wirbelsäule, sondern besonders die mögliche Folge eines traumatischen Querschnittes bei Wirbelkörperfraktur ist der entscheidende Grund hierfür. Wenn die palliative Strahlentherapie ausgeschöpft ist, ist auch an eine operativ präventive Stabilisierung zu denken. Ein drohender Querschnitt des Rückenmarks geht nicht nur von pathologischen Wirbelkörperfrakturen aus, sondern auch von intraspinalen Tumoranteilen. Die Leitsymptome sind neben dem Schmerz der Sensibilitätsverlust und muskuläre Schwäche. Diese Alarmzeichen sollten rechtzeitig erkannt werden, um gegebenenfalls durch eine neurochirurgische Intervention den Querschnitt abzuwenden. Bleibt noch ein Verweis auf den Einsatz der Bisphosphonate. Es ist bekannt, dass die Bisphosphonate das Auftreten von Skelettkomplikationen verzögern können; es gibt aber auch Berichte, die zeigen, dass der Einsatz von Bisphosphonaten nach dem Auftreten der ersten Skelettkomplikationen wirksam sind. Es wird noch an Markern gearbeitet, die es erlauben die Aktivität der Bisphosphonate zu überwachen. Solange diese Marker nicht zur Verfügung stehen, sollten Bisphosphonate großzügig in diesem Tumorstadium eingesetzt werden.

Intrazerebrale Metastasen
Neben einer Glukokortikoidtherapie sprechen intrazerebrale Metastasen sehr gut auf eine Radiotherapie an. Die Radiotherapie kann selektiv mit einem modifizierten Linearbeschleuniger als stereotaktische Bestrahlung bei einzelnen Metastasen durchgeführt werden. Bei multipler Metastasierung kann eine Ganzschädelbestrahlung eine symptomatische Verbesserung erreichen.

Nachsorge

(M. Alschibaja)

Nachsorge nach potenziell kurativer Behandlung

Sinn einer Nachsorge bei Tumorpatienten ist es, ein Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen. Für die Frühdiagnose eines Rezidivs muss eine geeignete Behandlung existieren. Im Falle des PSA-Rezidivs käme eine Salvage-Radiotherapie oder eine frühe Hormontherapie in Betracht (siehe oben). Ein weiterer Grund für eine Nachsorge ist es, tumor- oder therapiebedingte Komplikation zu erkennen und zu behandeln. Aus den genannten Gründen erscheint das unten aufgeführte Schema (entsprechend EAU-Guidelines 2006) nach kurativer Behandlung sinnvoll (Tabelle 22).

Im ersten Halbjahr 3-monatliche Kontrollen durch Anamnese, PSA-Serumbestimmung und DRU. Danach halbjährliche Kontrollen. Nach dem 3. Jahr erscheinen jährliche Kontrolluntersuchungen ausreichend. Die erwähnten Methoden sollten, bei bestimmten suspekten Befunden, durch andere Untersuchungsmethoden ggf. ergänzt werden (Sonographie, TRUS, MRI, CT, Knochenszintigraphie, PET).

Nachsorge nach Hormontherapie

Hauptziel der Nachsorge ist hier das frühzeitige Erkennen tumor- oder therapiebedingter Komplikationen. Nach Einleitung der Hormontherapie sollte eine Kontrolle des Ansprechens nach 3 und 6 Monaten erfolgen.

Die EAU differenziert die weitere Nachsorge. Bei nicht metastasierten Patienten mit einem PSA-Wert von < 4 ng/ml sollten 6-monatliche Kontrollen durch Anamnese, DRU und PSA erfolgen. Eine zusätzliche Sonographie – obwohl nicht in der EAU-Leitlinien enthalten – erscheint sinnvoll. Im metastasierten Stadium ist eine Kontrolle in kürzeren Intervallen (3–6 Monate) notwendig. Im Falle eines PSA-Anstieges unter Hormontherapie sollte kontrolliert wer-

Tabelle 22. Nachsorge-Empfehlungen (EAU-Guidelines 2006) nach kurativer Behandlung.

Jahr nach Therapie	Monat	Untersuchung
1. Jahr	3, 6, 12	Anamnese, DRU, PSA
2.–3. Jahr	6, 12	Anamnese, DRU, PSA
≥ 4. Jahr	1-mal jährlich	Anamnese, DRU, PSA

den, ob das Serumtestosteron im Kastrationsniveau (≤ 50 ng/dl) liegt.

Im hormonrefraktären Stadium ist ein individuelles, an die Situation des Patienten angepasstes Schema sinnvoll. Auch müssen zusätzlich weitere Parameter, wie z. B. Hämoglobin, Kreatinin und alkalische Phosphatase, bestimmt werden. Auch wenn der PSA-Wert der wichtigste Parameter zur Beurteilung des Ansprechens oder der Tumorprogression ist, so muss berücksichtigt werden, dass es in einigen Fällen (15–34 %) zu einer Progression auch bei niedrigen PSA-Werten kommen kann [Sella 2000].

Eine routinemäßige Untersuchung durch bildgebende Verfahren kann nicht empfohlen werden.

Literatur

1 Aboseif S, Shinohara K, Weidner N et al (1995) The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. Br J Urol 76: 355–359
2 Adolfsson J (1993) Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. J Urol 149: 326–328
3 Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T et al (2006). A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. Jpn J Clin Oncol 36: 789–793.
4 Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T et al (2004) Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer interim results of a randomized study in Japanese patients. Jpn J Clin Oncol 34: 20–28
5 Akimoto T, Katoh H, Kitamoto Y et al (2006) Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: impact of rectal dose in high-dose-rate brachytherapy on occurrence of grade 2 or worse rectal bleeding. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 364–370
6 Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ et al (1997) Preoperative androgen-deprivation therapy for clinical stage T3 prostate cancer. Semin Urol Oncol 15: 222–229
7 Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S et al (2005) Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. Eur Urol 47: 582–586
8 Andriole GL, Smith DS, Rao G et al (1994) Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. J Urol 152: 1858–1860
9 Anscher MS (2001) Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy is more effective and less toxic than salvage radiotherapy for a rising prostate specific antigen. Int J Cancer 96: 91–93
10 Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL (2002) Results of the 5 region prostate biopsy method the repeat biopsy population. J Urol 168: 500–503
11 Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV et al (1988) Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 1307–1316
12 Aus G (2006) Current status of HIFU and Cryotherapy in prostate cancer – a review. Eur Urol 50: 927–934
13 Aus G, Abbou CC, Bolla M et al (2005) EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 48: 546–551
14 Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G et al (1998) Hormonal treatment before radical prostatectomy a 3-year followup. J Urol 159: 2013–2016
15 Aus G, Hugosson J, Norlen L (1995) Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 154: 460–465
16 Aus G, Hugosson J, Norlen L (1995) Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 154: 466–469
17 Bachmann N, Hoegel J, Haeussler J et al (2005) Mutation screen and association study of EZH2 as a susceptibility gene for aggressive prostate cancer. Prostat 65: 252–259
18 Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR (1988) Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. NCI Monogr 7: 47–60
19 Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM et al (2005) Phase I trial of 177-lutetium-labeled J591 a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 23: 4591–601
20 Bander NH (1994) Current status of monoclonal antibodies for imaging and therapy of prostate cancer. Semin Oncol 21: 607–612
21 Bangma CH (2000) Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen. Urologe A 39: 334–340
22 Bar-Shira A, Pinthus JH, Rozovsky U et al (2002) Multiple genes in human 20q13 chromosomal region are involved in an advanced prostate cancer xenograft. Cancer Res 62: 6803–6807

23 Barton J, Blackledge G, Wakeling A (2001) Growth factors and their receptors new targets for prostate cancer therapy. Urology 58: 114–122
24 Bastasch MD, The BS, Mai WY et al (2002) Post-nerve-sparing prostatectomy, dose-escalated intensity-modulated radiotherapy: effect on erectile function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 101–106
25 Bauer JJ, Zeng J, Weir J et al (1999) Three-dimensional computer-simulated prostate models lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. Urology 53: 961–967
26 Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E et al (2004) The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 1056–1065
27 Beer TM, Javle MM, Ryan CW et al (2006) Phase I study of weekly DN-101 a new formulation of calcitriol in patients with cancer. Cancer Chemother Pharmacol 59: 581–587
28 Berry R, Schroeder J, French A et al (2000) Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on chromosome 20. Am J Hum Genet 67: 82–91
29 Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A et al (1998) Predisposing gene for early-onset prostate cancer localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet 62: 1416–1424
30 Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G et al (2006) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends. Arbeits Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 5. Auflage: 68–71
31 Bey P, Carrie C, Beckendorf V et al (2000) Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer – preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 513–517
32 Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al (2005) Scandinavian Prostate Cancer Group Study No 4: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 352: 1977–1984
33 Blasko JC, Mate T, Sylvester JE et al (2002) Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. Sem Radiat Oncol 12: 81–94
34 Bochum S, Paiss T, Vogel W et al (2002) Confirmation of the prostate cancer susceptibility locus HPCX in a set of 104 German prostate cancer families. Prostate 52: 43800
35 Bolla M, van Pappel H, Collette L et al (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366: 572–678
36 Bolla M, Collette L, Blank L et al (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 360: 103–106
37 Bostwick DG, Brawer MK (1987) Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer 59: 788–94
38 Bravo MP, Castellanos E, del-Rey-Calero J (1991) Dietary factors and prostatic cancer. Urol Int 46: 163–166
39 Breul J, Paul R, van Randenborgh H et al (2001) Gibt es einen Stadienshift beim Prostatakarzinom? Urologe A 629:
40 Breul J, Paul R, Niesel T et al (1997) Einfluß von Komplikationen der radikalen Prostatektomie auf die Lebensqualität in „Derzeitiger Stand und Aspekte der Lebensqualitätsforschung in der urologischen Onkologie“. Zuckschwerdt Verlag München
41 Breul J, Jakse G, Forster G et al (1997) 5-Fluorouracil versus folinic acid and 5-fluorouracil in advanced hormone-resistant prostate cancera prospective randomized pilot trial. Eur Urol 32: 280–283
42 Breul J, Paul R (1996) Das „Antiandrogen-Entzugssyndrom“ Erste klinische Erfahrung und Literaturübersicht. Akt Urol 27: 267–270
43 Breul J (1991) Fehler bei der präoperativen Bestimmung des lokalen Tumorstadiums bei der radikalen Prostatektomie. Springer
44 Bruchovsky N, Klotz LH, Sadar M et al (2000) Intermittent androgen suppression for prostate cancer. Canadian Prospective Trial and related observations. Mol Urol 4: 191–199
45 Bruner DW, Moore D, Perlanti A et al (2003) Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 107: 797–803
46 Burkhard FC, Bader P, Schneider E et al (2002) Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulopus lymph node dissection. Eur Urology 42: 84–92
47 Byar DP, Corle DK (1988) Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 7: 165–70
48 Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ (2008) Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. Sem Radiat Oncol 18: 48–57
49 Canil CM, Moore MJ, Winquist E et al (2005) Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer. A trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. J Clin Oncol 23: 455–60
50 Carpten J, Nupponen N, Isaacs S et al (2002) Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet 30: 181–184
51 Carter BS, Bova GS, Beaty TH et al (1993) Hereditary prostate cancer epidemiologic and clinical features. J Urol 150: 797–802

52 Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD et al (1992) Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA 89: 3367–3371
53 Catalona WJ (1997) Screening for prostate cancer. Early screening is important despite lack of data from trials. BMJ 315: 187
54 Catalona WJ (1994) Screening for prostate cancer. Lancet 343: 1437
55 Catalona WJ, Smith DS (1994) 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 152: 1837–1842
56 Cesaretti JA, Kao JK, Stone NN, Stock RG (2007). Effect of low dose-rate prostate brachytherapy on the sexual health of men with optimal sexual function before treatment: analysis at >/= 7 years of follow-up.BJU Int 100: 362–367
57 Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V et al (1998) Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol 160: 2111–2114
58 Chen ME, Troncoso P, Tang K et al (1999) Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. Urology 53: 951–60
59 Cheung R, Kamat AM, De Crevoisier R et al (2005). Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 134–140.
60 Chodak GW, Keane T, Klotz L; Hormone Therapy Study Group (2002) Critical evaluation of hormonal therapy for carcioma of the prostate. Urology 60: 201–208
61 Chodak GW (1989) Early detection and screening for prostatic cancer. Urology 35: 39792
62 Choo R, Hruby G, Hong J et al (2002) (In-)efficacy of salvage radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 53: 269–276
63 Choy M, Rafii S (2001) Role of angiogenesis in the progression and treatment of prostate cancer. Cancer Invest 19: 181–191
64 Chybrowski F, Larson-Keller, JJ, Gergstrahl, EJ et al (1991) Predicting radionuclid bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer. Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol 145: 313
65 Colleoni M, Graiff C, Vicario G et al (1997) Phase II study of estramustine oral etoposideand vinorelbine in hormone-refractory prostate cancer. Am J Clin Oncol 20: 383–386
66 Collins GN, Lloyd SN, Hekir M et al (1997) Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. Br J Urol 79: 460–463
67 Collins CD (1991) Radical external beam radiotherapy for localized carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. Clin Oncol (R Coll Radiol) 3:358
68 Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U et al (2002) Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. J Urol 167: 521–525
69 Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr et al (1990) Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 143: 1146–1152
70 Cooper EH WP, Purves D (1994) Bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the monitoring of prostate cancer. The Prostate 25: 236–242
71 Copur MS, Ledakis P, Lynch J et al (2001) Weekly Docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. Sem Oncol 28: 16–21
72 Corn BW, Winter K, Pilepich MV (1999). Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85–31. Urology 54: 495–502
73 Cornud F, Belin X, Piron D et al (1997) Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level impact on Gleason score for nonpalpable lesions. Urology 49: 709–715
74 Correa-Cerro L, Wohr G, Haussler J et al (1999) (CAG)nCAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. Eur J Hum Genet 7: 357–362
75 Cowan RJ YK (1973) Evaluation of serum alkaline phophatase dermination in patients with positive bone scans. Cancer 32: 887–889
76 Crawford ED, Pinsky PF, Chia D et al (2006) Prostate specific antigen changes as related to the initial prostate specific antigen: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. J Urol 175: 1286–1290
77 Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al (1989) A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 321: 419–424
78 Crook J, Ludgate C, Malone S et al (2004) Report of a multicenter canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 15–23.
79 Cui J, Staples MP, Hopper JL et al (2001) Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. Am J Hum Genet 68: 1207–1218
80 Culine S, Kattan J, Zanetta S et al (1998) Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-in-

dependent prostate cancer. Am J Clin Oncol 21: 470–474
81 Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM et al (2004) Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 22: 2532–2539
82 D'Amico AV, Denham JW, Bolla M et al (2007) Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. Cancer 109: 2004–2010
83 D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA et al (2006) Identifying men diagnosed with clinically localised prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. J Urol 176: 42309
84 D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al (2004) 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. JAMA 292: 821–827
85 D'Amico AV, Moul J, Carroll PR et al (2003) Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 21: 2163–2172
86 D'Amico AV (1999) Analysis of the clinical utility of the use of salvage brachytherapy in patiens who have a rising PSA after definitive external beam radiation therapy. Urology 54:201–203
87 Daneshemand S, Quek ML, Liekovsky G et al (2004) Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol 172: 2252–2255
88 Dannen V, Gastaldo J, Giraud JY et al (2006) MRI/TRUS data fusion for brachytherapy. Int J Med Robotics Comput Assist Surg 2: 256–261
89 Dattoli M, Wallner K, True L et al (2007) Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. Cancer 110: 551–555
90 De Angelis G Brandt B, Schmidt HP et al (2000) Vom Antigen zum Tumormarker. Urologe A 39: 309–312
91 De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH et al (2003) Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med 44: 331–335
92 Dearnaley D, Sydes MR, Graham JD et al (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 8: 475–487
93 Dearneley D, Sydes MR, Langley RE et al (2007) The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localied prostate cancer: results from the MRC RT01 trial. Radiother Oncol 83: 31–41
94 Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al (2005) Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 6: 842–850
95 Desoize B, Amico S, Larbre H et al (1991) Phosphatase Isoenzymes as bone metastasis markers in prostatic carcinoma. Clin Biochem 24: 443–446
96 Devonec M, Fendler JP, Monsallier M et al (1990) The significance of the prostatic hypoechoic area results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. J Urol 143: 316–319
97 DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH et al (1998) Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. N Engl J Med 229: 785–791
98 Dirix P, Haustermans K, Junius S et al (2006) The role of whole pelvic radiotherapy in locally advanced prostate cancer. Radiother Oncol 79: 1–14
99 Djavan B, Rocco B, Stangelberger A et al (2007) Is the era of prostate-specific antigen over? BJU 100 S2: 8–10
100 Djavan B, Ravery V, Rocco Bet al (2007) European Study of Radical Prostatectomy: time trends in Europe, 1993–2005. BJU Int 100 S2: 22–25
101 Djavan B, Ravery V, Zlotta A et al (2001) Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 166: 1679–1683
102 Drago JR, Mostofi FK, Lee F (1987) Introductory remarks and workshop summary. Urology 34: 39509
103 Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M et al (2004) Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. Urology 63: 1138–1211
104 Dupont A, Gomez JL, Cusan L et al (1993) Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. J Urol 150: 908–913
105 Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al (2004) Pathology And Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (World Health Organization Classification of Tumours). International Agency for Research on Cancer
106 Effert PJ, Bares R, Handt S et al (1996) Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. J Urol 155: 994–998
107 Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al (1998) Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 339: 1036–1042
108 Ellis RJ, Zhou H, Kaminsky DA et al (2007) Rectal morbidity after permanent prostate brachytherapy with dose escalation to biologic target

volumes identified by SPECT/CT fusion. Brachytherapy 6: 149–156
109 Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD et al (1994) Diagnosis of prostatic carcinoma the yield of serum prostate specific antigen digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 152: 1520–1525
110 Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ et al (2002) Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging a meta-analysis. Eur Radiol 12: 2294–2302
111 Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA et al (1995) Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). Lab Invest 72: 75
112 Epstein J (1993) Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 71: 3586
113 Eskew LA, Bare RL, McCullough DL (1997) 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 157: 199–202
114 Eulau SJ, Tate DJ, Stamey TA et al (1998) Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 735–740
115 Falcone A, Antonuzzo A, Danesi R et al (1999) Suramin in combination with weekly epirubicin for patients with advanced hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer 86: 470–406
116 Faul P (1991) Die klinische Bedeutung der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Diagnose des Prostatakarzinoms. Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Springer
117 Feldmann HJ, Breul J, Zimmermann F et al (1998) Wahrscheinlichkeit des Samenblasenbefalls beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Bedeutung für die konformale Strahlentherapie. Strahlenther Onkol 174: 566–570
118 Figg WD, Dawson N, Middleman MN et al (1996) Flutamide withdrawal and concomitant aminogluthetimide in patients with hormone refractory prostate cancer. Acta Oncol 35: 763–765
119 Figg WD, Sartor O, Cooper MR et al (1995) Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. Am J Med 98: 412–414
120 Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME et al (2006) Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 1092–1099
121 Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR et al (1996) Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. J Urol 155: 616–619
122 Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF (1992) Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. J Urol 147: 888–890
123 Fulmer BR, Bissonette EA, Petroni GR et al (2001) Prospective assessment of voiding and sexual function after treatment for localized prostate carcinoma comparison of radical prostatectomy to hormonobrachytherapy with and without external beam radiotherapy. Cancer 91: 2046–2055
124 Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S et al (1998) Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. Urology 51: 998–1002
125 Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannen GE et al (1989) Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer long-term results. J Urol 141: 564–566
126 Gilliland FD, Hunt WC, Key CR (1996) Improving survival for patients with prostate cancer diagnosed in the prostate-specific antigen ERA. Urology 48: 67–71
127 Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Human Pathology 23: 273–279
128 Goldenberg SL, Gleave M, Bruchovsky N (1999) The role of intermittent androgen suppression in prostate cancer. AUA Update Series Vol XVIII, Lesson 3, : 18–23
129 Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al (2002) Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. J Clin Oncol 20: 951–956
130 Granfors T, Modig H, Damber JE et al (2006) Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. J Urol 176: 544–547
131 Granfors T, Modig H, Damber JE et al (1998) Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement a prospective randomizued study. J Urol 159: 2030–2034
132 Gretzer MB, Trock BJ, Han M et al (2002) A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. J Urol 168: 1419–1422
133 Grönberg H, Wiklund F, Damber JE (1999) Age specific risks of familial prostate carcinoma a basis for screening recommendations in high risk populations. Cancer 86: 477–483
134 Guillonneau B, Vallancien G (2000) Laparoscopic radical prostatectomy the Montsouris experience. J Urol 163: 418–422

135 Haeusler J, Hoegel J, Bachmann N et al (2005) Association of a CAV-1 haplotype to familial aggressive prostate cancer. Prostate 65: 171–177
136 Hall MC, Fritzsch RJ, Sagalowsky AI et al (1999) Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. Urology 53: 898–902
137 Halpern EJ, Strup SE (2000) Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. AJR Am J Roentgenol 174: 623–627
138 Hammerer P, Hübner D, Gonnermann D et al (1995) Perioperative and postoperative complications of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy in 320 consecutive patients. Urologe A 34: 334–342
139 Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. J Clin Oncol 21: 3972–3978
140 Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al (2002) Dose response in prostate cancer with 8–12 years follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 427–435
141 Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE et al (1998) Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41 (1998) 501–510.
142 Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK (1994) Radical retropubic prostatectomy morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. Urology 43: 47–51
143 Hayes SB, Pollack A (2005) Parameters for reatment decisions for salvage radiation therapy. J Clin Oncol 23: 8204–8211
144 Hemminki K, Czene K (2002) Age specific and attributable risks of familial prostate cacinoma from the family-cancer database. Cancer 95: 1346–1353
145 Herrada J, Dieringer P, Logothetis CJ (1996) Characterization of patients with androgen-independent prostatic carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. J Urol 155: 620–623
146 Herstein A, Wallner K, Merrick G et al (2005) I–125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. Cancer J 11: 385–389
147 Heshmat MY, Kaul L, Kovi J et al (1985) Nutrition and prostate cancer: a case-control study. Prostate 6: 42917
148 Heuck A, Scheidler J, Sommer B et al (2003) MR imaging of prostate cancer. Radiologe 43: 464–473
149 Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA (1989) Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol 142: 66–70
150 Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al (1989) Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 142: 71–75
151 Hofer MD, Kuefer R, Huang W et al (2005) Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. Urology 67: 1016–1021
152 Hofer C, Sauerstein P, Wolter C et al (2000) The value of free prostate-specific antigen PSA (Hybritech Tanden E) in symptomatic patients consulting the Urologist. Urol Int 64: 18–23
153 Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F et al; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 (2002) A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 347: 781–789
154 Hornak M, Bardos A, Concalves F (1997) The antiandrogen withdrawal syndrome: decrease in prostate specific antigen serum levels after withdrawal of antiandrogens. Rozhl Chir 76: 435–43
155 Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L (1998) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronat. J Clin Oncol 16: 2038–2044
156 Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al (2008) Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 26 : 2497–2504.
157 Horwitz EM, Winter K, Hanks GE et al (2001) Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49: 947–956
158 Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL et al (1992) Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 10: 1754–61
159 Huggins C, Hodges CV (1941) Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1: 293–297
160 Huland H (2001) Radical prostatectomy: options and issues. Eur Urol 39: 39694
161 Huncharek M, Muscat J (1996) Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. Abdom Imaging 21: 364–367

162 Hussain M, Tangen CM, Lara PN Jr et al; Southwest Oncology Group (2005) Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111. J Clin Oncol 23: 8724–8729
163 Iczkowski KA, Bostwick DG (1999) Prostate biopsy interpretation. Urol Clin North Am 26: 435–452
164 Igel TC, Barrett DM, Segura JW et al (1987) Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy. J Urol 137: 1189–1191
165 Isaacs JT (1999) The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? Urol Clin North Am 26: 263–273
166 Iversen P, Johansson JE, Lodding P et al (2006) Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastastic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. Scand J Urol Nephrol 40: 441–452
167 Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C et al (1997) Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. J Urol 157: 929–934
168 Izard MA, Haddad RL, Fogarty GB et al (2006) Six year experience of external beam radiotherapy, brachytherapy boost with a 1Ci 192Ir Source, and neoadjuvant hormonal manipulation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 38–47
169 Jhaveri FM, Klein EA (1999) How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. Semin Urol Oncol 17: 130–134
170 Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA et al (1999) Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. J Clin Oncol 17: 3167–3172
171 Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA et al (1999) Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. Urology 54: 884–890
172 Joyce R, Fenton MA, Rode P et al. (1998) High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. J Urol 159: 149–153
173 Jungi WF, Bernhard J, Hürny C et al. (1998) Effect of carboplatin on response and palliation in hormone-refractory prostate cancer. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) . Support Care Cancer 6: 462–468
174 Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT (1999) Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 17: 1499–1507
175 Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al. (1998) A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 90: 766–771
176 Keetch DW, Catalona WJ (1995) Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 154: 1795–1797
177 Keetch DW, Rice JP, Suarez BK et al. (1995) Familial aspects of prostate cancer: a case control study. J Urol 154: 2100–2102
178 Keller H, Lehmann J, Beier J (2007) Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. Eur Urol 52: 384–388
179 Kleer E, Oesterling JE (1993) PSA and staging of localized prostate cancer. Urol Clin North Am 20: 695–705
180 Klotz L (2006) Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. Curr Treat Options Oncol 7: 355–362
181 Klotz L, Schellhammer P, Caroll K (2004) A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int 93: 1177–1182
182 Klotz L, Gleave M, Goldenberg SL (2003) Neoadjuvant hormone therapy: the Canadian trials. Urology 62 (Suppl.1): 46–54
183 Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA et al (2003) Canadian Uro-Oncology Group. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol 170: 791–794
184 Konety BR, Eastham JA, Reuter VE et al (2004) Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer: results of a phase I/II study. J Urol 171: 709–713
185 Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G et al (2003) Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer Nuklearmedizin. 42: 25–30
186 Kovács G, Pötter R, Loch T et al (2005) GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. Radiother Oncol 74: 137–148
187 Kübler H, Brill T, van Randenborgh H et al (2003) Phase I Study: Cancer Gene Therapy of hormone refractory prostate cancer patients with a retrovirally transfected IL2-IFN-g-secreting allogenetic tumorvaccine. Cancer Gene Therapy 10: 36
188 Kucera E, Kainz C, Tempfer C et al (1997) Prostate specific antigen (PSA) in breast and ovarian cancer. Anticancer Res 17: 4735–4737

189 Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR et al (2008) Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. Sem Radiat Oncol 18 58–66
190 Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA et al (2007) Hypofactionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 1424–1430
191 Kupelian P, Kuban D, Thames H et al (2005) Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 415–419
192 Kupelian PA, Potters L, Khuntia D et al (2004) Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy >72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 25–33
193 Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA et al (2001) Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51: 988–993
194 Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA et al (2001) Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1–T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 621–625
195 Kupelian PA, Dasarahally SM, Lyons J et al (2000) Higher than standard radiation doses (>= 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 567–574
196 Kuyu H, Hall MC, Torti FM (2002) Defining treatment failure after local treatment and restaging. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV (eds): Prostate ancer. principles and practice: 477–481. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia
197 Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al (1994) Downstaging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: The first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing agonist. Urology 44: 29–37
198 Lange EM, Chen H, Brierley K et al (1999) Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. Clin Cancer Res 5: 4013–4020
199 Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD et al (2004) The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. J Urol 171:1137–40
200 Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L et al (1997) Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 247–252
201 Lawton CA, DeSilvio M, Roach M et al (2005) An update of the phase III trial comparing whole-pelvic (WP) to prostate Only (PO) radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression (TAS): updated analysis of RTOG 94-13. Proceedings of the 47th annual ASTRO meeting. Denver: 519
202 Lawton CA, Winter K, Murray K et al (2001) Updated results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-031 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 (2001) 937–946
203 Lawton CA, Winter K, Byhardt RB et al (1997) Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 931–939
204 Lee I, Sandler H (2008) Hormone therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. Sem Radiat Oncol 18: 7–14
205 Lee WR, Hanks GE (1995) Radiation therapy following radical prostatectomy. Cancer 75: 1909–1913
206 Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE et al (2000) Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cacner with a positive surgical margin. J Urol 163: 1178–1182.
207 Leibowitz RL, Tucker SJ (2001) Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. Oncologist 6: 177–182
208 Lein M, Stephan C, Jung K et al, (2000) Molekulare Formen des prostata-spezifischen Antigens und des humanen Kallikrein 2 als mögliche Indikatoren in der Prostatakarzinomdiagnostik. Urologe A 39: 313–323
209 Levine MA, Ittman M, Melamed J et al (1998) Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol 159: 471–475
210 Levine ES, Cisek VJ, Mulvihill MN et al (1986) Role of transurethral resection in dissemination of cancer of prostate. Urology 28: 179–183
211 Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR et al (1999) Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 735–743

212 Lin AM, Hershberg RM, Small EJ (2006) Immunotherapy for prostate cancer using prostatic acid phosphatase loaded antigen presenting cells. Urol Oncol 24: 434–441
213 Litwin MS (1999) Health related quality of life in older men without prostate cancer. J Urol 161: 1180–1184
214 Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP et al (2003) Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate : five-year outcome analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 1254–1259.
215 Loch M, Loblaw DA, Choo R, Imrie K (2001) Disseminated intravascular coagulation and PC-SPES: a case report and literature review. Can J Urol 8:1326–9
216 Lock M, Loblaw DA, Choo R et al (2001) Disseminated intravascular coagulation and PC-SPES: a case report and literature review. Can J Urol 8: 1326–1329
217 Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM et al (1999) Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. Urology 53: 180–186
218 Luboldt H, Rübben H (2000) PSA Früherkennung des Prostatakarzinoms. Urologe A 39: 22–26
219 Lujan M, Paez A, Sanchez E et al (1999) Prostate specific antigen variations in patients without clinically evident prostate cancer. J Urol 162: 1311–1313
220 Maier C, Herkommer K, Hoegel J et al (2005) A genomewide linkage analysis for prostate cancer susceptibility genes in families from Germany. Eur J Hum Genet 13: 352–360
221 Maier C, Rosch K, Herkommer K et al (2002) A candidate gene approach within the susceptibility region PCaP on 1q42.2-43 excludes deleterious mutations of the PCTA-1 gene to be responsible for hereditary prostate cancer. Eur Urol 42: 301–307
222 Martinez AA, Yan D, Lockman D et al (2001) Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 1226–1234
223 Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS et al (2000) Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavourable prostate cancer: the William Beaumont Phase II dose-escalating trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 343–352
224 Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL (2003) Prostate biopsy: indications and technique. J Urol 169: 43800
225 McNeal JE (1981) The zonal anatomy of the prostate. Prostate 2: 35–49
226 Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group (1997) Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 79: 235–246
227 Meng MV, Shinohara K, Grossfeld GD et al (2002) Local therapy for recurrent prostate cancer. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV (eds) Prostate cancer. principles and practice: 307–316. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia
228 Merrick MV DC, Chisholm GD, Elton RA (1985) Prognostic significance of alkaline and acid phosphatase and skeletal scintigraphy in carcinoma of the prostate. Br J Urol 57: 715–720
229 Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al (1999) Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 341: 1781–1788
230 Messing EM, Manola J, Yao J et al; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886 (2006) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 7: 472–479
231 Michalski JM, Winter K, Purdy J et al (2002) Trade-off to low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on Radiation Therapy Oncology Group 9406. Sem Radiat Oncol 12: 75–80
232 Middleton RG (1995) Counseling patients about therapy for localized prostate cancer. Semin Urol Oncol 13: 187–190
233 Middleton RG (1994) Prostate cancer. J Urol 151: 655
234 Miles EF, Lee WR. (2008) Hypofractionation for prostate cancer: a critical review. Sem Radiat Oncol 18: 41–47
235 Mohan DS, Kupelian PA, Willoughby TR (2000) Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 575–580
236 Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al (2004) Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. Eur Urol 45: 123–133
237 Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A et al (1956) Clinico-statistical and genetic research on neoplasms of the prostate. Acta Genet Stat Med 6: 304–305
238 Morita M, Lederer JK, Fukagai T et al (2004) PSA bounce phenomenon after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshie 95: 609–615
239 Morris AD, Zietman AL, Althausen AF et al (1998) The value of external beam radiation in pathologic node positive prostate cancer: a multi-

variate analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys S: 217
240 Morton MS, Griffiths K, Blacklock N (1996) The preventive role of diet in prostatic disease. Br J Urol 77: 481–493
241 Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ (2002) Histological Typing of Prostate Tumours (World Health Organisation, International Histological Classification of Tumours). Springer Heidelberg
242 Mott JH, Livsey JE, Logue JP (2004) Development of a simultaneous boost IMRT class solution for a hypofractionated prostate cancer protocol. Br J Radiol 77: 377–386
243 Mottet N, Lucas C, Sene E et al (2005) Intermittent androgen castration: a biological reality during intermittent treatment in metastatic prostate cancer? Urol Int 75: 204–208
244 Moyad MA, Pienta KJ, Montie JE (1999) Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone-naive disease. Urology 54: 319–323
245 Mueller-Lisse UG, Scherr M (2003) 1H magnetic resonance spectroscopy of the prostate. Radiologe 43: 481–488
246 Murphy GP, Mettlin C, Menck H et al (1994) National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. J Urol 152: 1817–1819
247 Narayana V, Gtroyer S, Evans V et al (2005) Randomized trial of high- and low-source strength 125I prostate seed implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 44–51
248 Neerhut GJ, Wheeler T, Cantini M et al (1988) Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent adenocarcinoma of the prostate. J Urol 140: 544–549
249 Nelson JB, Carducci MA (2000) The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in prostate cancer. BJU Int 85: 45–48
250 Neville PJ, Conti DV, Krumroy LM et al (2003) Prostate cancer aggressiveness locus on chromosome segment 19q12-q13.1 identified by linkage and allelic imbalance studies. Genes Chromosomes Cancer 36: 332–339
251 Neville PJ, Conti DV, Paris PL et al (2002) Prostate cancer aggressiveness locus on chromosome 7q32-q33 identified by linkage and allelic imbalance studies. Neoplasia 4: 424–431
252 Nieh PT (1995) Withdrawal phenomenon with the antiandrogen casodex. J Urol 153: 1070–1072
253 Nishiyama T, Terunuma M (1998) Hormone/antihormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. Int J Urol 5: 44–47
254 Noldus J, Michl U, Graefen M et al (2002) Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 42: 118–124
255 Nutting CM, Khoo VS, Walker V et al (2000) A randomised study of the use of a customised immobilisation system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. Radiother Oncol 54: 1–9
256 O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco Ret al (2000) Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. Urology 55: 553–559
257 Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ et al (1993) The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 269: 57
258 Oh WK, George DJ, Hackmann K et al (2001) Activity of the herbal combination, PC-SPES, in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. Urolgy 57: 122–126
259 Oh WK, George DJ, Kaufman DS et al (2001) Neoadjuvant docetaxel followed by radical: a preliminary reportprostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. Semin Oncol Suppl 15 28: 40–44
260 Oyen R, Baert, AL, Bockisch, A (1994) Prostata, Samenblasen und Samenwege. Thieme
261 Paiss T, Bock B, Gschwend JE et al (2003) Familiäres versus sporadisches Prostatakarzinom in der deutschen Population. Klinische und pathologische Charakteristika bei Patienten nach radikaler Prostatektomie. Urologe A 42: 946–953
262 Paiss T, Herkommer K, Bock B et al (2003) Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. Eur Urol 43: 615–621
263 Palmberg C, Koivisto P, Visakorpi T et al (1999) PSA decline is an independent prognostic marker in hormonally treated prostate cancer. Eur Urol 36: 191–196
264 Parker C, Warde P, Catton C (2001) Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy. Radiother Oncol 61: 107–116
265 Parra RO, Isorna S, Perez MG et al (1996) Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: selection criteria and early results. J Urol 155: 612–615
266 Partin AW, Manegold LA, Lamm DM et al (2001) Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium. Urology 58: 843–848
267 Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 277: 1445–1451
268 Partin AW, Carter HB, Chan DW et al (1990) Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 143: 747

269 Paschkis R, Tittinger W (1910) Radiumbehandlung eines Prostatasarkoms. Wiener klinische Wochenschrift 48: 1715–1716
270 Paul R, Alschibaja M, van Randenborgh H et al (2001) Neoadjuvante Hormontherapie des lokalisierten Prostatakarzinom vor kurativer radikaler Prostatektomie – Vorteil oder Nachteil? Aktuelle Urologie 32: 39661
271 Paul R, Dettmar P, Breul J (2001) PIN – Intraepitheliale Neoplasie der Prostata: eine obligate Präkanzerose des Prostatakarzinoms mit therapeutischer Konsequenz? Aktuelle Onkologie 113: 125–133
272 Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W et al (1982) Radical surgery versus radiotherapy of adenocarcinoma of the prostate. J Urol 128: 502–504
273 Payne H (2006) What is the role of antiandrogen therapy in the treatment of prostate cancer? J Cancer Res Clin Oncol 132: 39600
274 Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E et al (1990) Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. BMJ 300: 1041–1044
275 Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM et al (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 24: 1990–1996
276 Pelzer AE, Bektic J, Berger AP et al (2005) Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol 48: 916–921
277 Perez CA, Michalski J, Brown KC et al (1996) Non randomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36: 573–584
278 Perez CA, Lee HK, Georgiou A et al (1993) Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26: 565–581
279 Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP et al (2002) Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3 N0 prostate cancer. BJU 89: 604–611
280 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351: 1513–1520
281 Pienta KJ, Fisher EI, Eisenberger MA et al (2001) A phase II trial of estramustine and etoposide in hormone refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9407). Prostate 46: 257–261
282 Pienta KJ, Smith DC (1997) Paclitaxel, estramustine, and etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 24: 72–77
283 Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1285–1290
284 Pilepich MV, Winter K, John MJ et al (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1243–52
285 Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ et al (1986) Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate – analysis of RTOG 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 345–351
286 Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM et al (2000) Defining the appropriate radiation dose for pre-treatment PSA <= 10 ng/ml prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 649–654
287 Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP et al (2000) Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. J Urol 163: 845–850
288 Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM (1992) Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? Urology 40: 18–26
289 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 1097–1105
290 Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC (2000) External beam radiotherapy dose response characteristic of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 507–512
291 Poortsmans P, Bossi A, Vandeputte K et al (2007) Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol 84: 121–127
292 Potosky AL, Feuer EJ, Levin DL (2001) Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. Epidemiol Rev 23: 181–186
293 Potosky AL, Knopf K, Clegg LX et al (2001) Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol 19: 3750–3757
294 Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 355: 1491–1498
295 Potter SR, Partin AW (2002) Surgical therapy of clinically localized prostate cancer: Rationale, patient selection, and outcomes. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV (eds) Prostate cancer.

principles and practice: 307–316. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia
296 Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281: 1591–7
297 Rassweiler J, Sentker L, Seemann O et al (2001) Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. J Urol 166: 2101–2108
298 Reese DM, Small EJ (1999) Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer. Urol Clin Am 26: 311–31
299 Remzi M, Fong YK, Dobrovits M et al (2005) The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. J Urol 174: 1256–1260
300 Roach M (2007) Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: do we need both? Strahlenther Onkol 83 S2: 26–28
301 Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R et al (2006) Whole-pelvis, mini-pelvis, or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 647–653
302 Roach M 3rd, Lu DJ, Lawton C et al (2001) A phase III trial comparing whole-pelvis (WP) to prostate only (PO) radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression (TAS): preliminary analysis of RTOG 9413. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51 suppl.1: 3
303 Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ (2002) Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol 167:2435–9
304 Rørvik J, Halvorsen OJ, Servoll E et al (1994) Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. Br J Urol 73: 65–69
305 Roscigno M, Scattoni V, Bertini R et al (2004) Diagnosis of prostate cancer. State of the art. Minerva Urol Nefrol 56: 123–145
306 Rosenbaum E (2005) A pilot multicenter phase II study of adjuvant Docetaxel for high risk prostate cancer patients after radical prostatectomy: preliminary data. Proc Am Soc Clin Oncol 23: 394
307 Ross KS, Carter HB, Pearson JD et al (2000) Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. JAMA 284: 1399–1405
308 Russel KJ, Caplan RJ, Laramore GE et al (1994) Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. Int J. Radiat. Oncol. Biol Phys 28: 47–54
309 Saad F, Gleason DM, Murray R et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 96: 879–882
310 Saghal A, Roach III M (2007) Permanent prostate seed brachytherapy: a current perspective on the evolution of the technique and its application. Nat Clin Pract Urology 4: 658–670
311 Salembier C, Lavagnini P, Nickers P et al (2007) Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 83: 3–10
312 Sands ME, Pollack A, Zagars GK (1995) Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 13–19
313 Sartor O, Cooper M, Weinberger M et al (1994) Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of „hormone-refractory" prostate cancer. J Natl Cancer Inst 86: 222–227
314 Sathya JR, Davis JR, Julian JA et al (2005) Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. J Clin Oncol 23: 1192–1199
315 Savarese DM, Halabi S, Hars V et al (2001) Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 19: 2509–2516
316 Scardino PT (1989) Is radiotherapy effective for locally advanced (stage C or T3) prostate cancer? Prog Clin Biol Res 303: 223–239
317 Schaid DJ (2004) The complex genetic epidemiology of prostate cancer. Hum Mol Genet 13: R103–21
318 Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML et al (1998) Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. Am J Hum Genet 62: 1425–1438
319 Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB et al (1999) Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. Radiology 213: 473–480
320 Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL et al (1997) Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. Urology 50: 330–336
321 Schellhammer PF, Venner P, Haas GP et al (1997) Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or

flutamide in patients receiving combined androgen blockade. J Urol 157: 1731–1735
322 Scher B, Seitz M, Albinger W et al (2007) Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 45–53
323 Scher HI, Zhang ZF, Cohen L et al (1995) Hormonally relapsed prostatic cancer: Lessons from the flutamide withdrawal syndrome. Advances in Urology 8: 61–95
324 Schild SE, Pisansky TM (2001) The role of radiotherapy after radical prostatectomy. Urol Clin North Am 28:629–37
325 Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW et al (1996) The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. J Urol 156:1725–9
326 Schlemmer HP, Merkle J, Grobholz R et al (2004) Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens? Eur Radiol 14: 309–317
327 Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA (2005) High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. Am J Surg Pathol 29: 1201–1207
328 Schröder FH, Denis LJ, Roobol M et al (2003) The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. BJU Int 92: 41275
329 Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV et al (1997) Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 50: 854–857
330 Schulmann CC, Wildschutz TP (1996) Neoadjuvant hormonal deprivation in locally advanced prostate cancer: does it make sense? Acta Urol Belg 2: 57–61
331 Sedelaar JP, van Leenders GJ, Goossen TE et al (2002) Value of contrast ultrasonography in the detection of significant prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. Prostate 53: 246–253
332 See WA, Tyrrell CJ, on behalf of the CASOCEX Early Prostate Cancer Trialists´ Group (2006) The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survivial in men with locally advanced prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol 132 S1: S7–S16
333 See WA, Wirth MP, McLeod DG et al; Casodex Early Prostate Cancer Trialist Group (2002) Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. J Urol 168: 429–435
334 Seitz M, Stanislaus P, Stief C (2008) Detection of prostate cancer. MMW Fortschr Med 150(28–31): 39–41,43
335 Seitz M, Schlenker B, Gratzke C et al (2007) Patientenaufklärung: Vom PSA-Wert zur Prostatabiopsie. MMW Fortschr Med 147: 23–24
336 Seitz M, Scher B, Gratzke C et al (2006) 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer – is there a clinical relevance? Eur Urol Suppl 5: 208
337 Seitz M, Scher B, Graser A et al (2006) Advances in Metabolic Imaging in Patients with Elevated Prostate Specific Antigen (PSA). EAU-EBU Update Series: 4
338 Seitz M, Scher B, Dresel S et al (2004) Was leistet die Skelettszintigraphie beim Staging des Prostatakarzinoms: Ein Vergleich mit der 11C-Cholin-PET/CT und der 18F-Flourid-PET. Der Urologe [A]: 280
339 Seitz M, Scher B, Zaak D et al (2004) Kombinierte 11C-Cholin PET/CT: Verbesserung der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms vor wiederholter Stanzbiopsie. Der Urologe [A]: 278
340 Sella A, Konichezky M, Flex D et al (2000) Low PSA metastatic androgen- independent prostate cancer. Eur Urol 38: 250–254
341 Sella A, Flex D, Sulkes A et al (1998) Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. Urology 52: 1091–1093
342 Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA et al (1996) Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol 156: 460–462
343 Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE et al (1995) Advanced prostate cancer: The results of a randomized trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 3–12
344 Simons JW, Sacks N (2006) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic cancer cellular immunotherapy: the GVAX vaccine for prostate cancer. Urol Oncol 24: 419–24
345 Slager SL, Schaid DJ, Cunningham et al (2003) Confirmation of linkage of prostate cancer aggressiveness with chromosome 19q. Am J Hum Genet 72: 759–762
346 Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT et al (1999) Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. Urology 53: 978–984
347 Smaletz O, Galsky M, Scher HI et al (2003) Pilot study of epothilone B analog (BMS-247550) and estramustine phosphate in patients with progressive metastatic prostate cancer following castration. Ann Oncol 14: 1518–1524
348 Small EJ, Frohlich MW, Bok, R et al (2000) Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. J Clin Oncol 18: 3595–3602

349 Small EJ, Baron A, Bok R (1997) Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 80: 1755–1759

350 Small EJ, Srinivas S (1995) The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. Cancer 76: 1428–1434

351 Smith JR, Freije D, Carpten JD et al (1996) Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 274: 1371–1374

352 Sneller WZ, Hop WCJ, Carpentier PI et al (1992) Prognosis and prostatic volume changes during endocrine mamagement of prostate cancer: A longitudinal study. J Urol 147: 962–966

353 Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z et al (1995) Randomized comparison of radical prostatectomy alone or preceded by androgen deprivation for cT2b prostate cancer. J Urol 154: 424–428

354 Soloway MS, Matzkin H (1993) Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. Cancer 71: 1083–1088

355 Stamey TA (1995) Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology 45: 39784

356 Steele GS, O´Leary M (2002) Management considerations of urinary incontinence and erectile dysfunction after local therapy for prostate cancer. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV (eds) Prostate cancer, principles and practice: 382–391. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia

357 Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MK et al (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 25: 2035–2041

358 Stephenson AJ, Slawin KM (2004). The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. Nat Clin Pract Urol 1:90–6

359 Sternberg CN, Whelan P, Hetherington et al; Genitourinary Tract Group of the EORTC (2005) Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone–refractory prostate cancer. Oncology 68: 39693

360 Storey MR, Pollack A, Zagars G et al (2000) Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 635–642

361 Studer UE, Hauri D, Hanselmann S et al (2004) Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol 22: 4109–4118

362 Swanson GP, Thompson IM (2007) Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. Urol Oncol Sem Orig Invest 25: 515–519

363 Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC et al (2007) 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1–T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachyhtherapy; Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 57–64

364 Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD (2002) Brachytherapy as monotherapy. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV (eds) Prostate cancer, principles and practice. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia

365 Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al; TAX 327 Investigators (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351: 1502–1512

366 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al (1996) Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 14: 1756–1764

367 Taylor N, Kelly JF; Kuban DA et al (2003) Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 755–763.

368 Taylor CD, Elson P, Trump DL (1993) Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 11: 2167–2172

369 Teh BS, Bastasch MD, Mai WY et al (2003) Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery. Cancer J 9: 454–460

370 Teh BS, Woo SY, Wei-Yuan M et al (2002) Clinical experience with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of rectal balloon for prostate immobilization. Med Dos 27: 105–113

371 Thames H, Kuban D, Levy L et al (2003) Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 929–943

372 Thompson RH, Slezak JM, Webster WS et al (2006) Radical prostatectomy for octogenarians: How old is too old? Urology 68: 1042–1045

373 Tomlinsen RL, Currie DP, Boyce Drago JR et al (1987) Introductory remarks and workshop summary. Urology 34: 39509

374 Tunn UW, Bruchovsky N, Renneberg H et al (2000) Intermittierende Androgen-deprivation. Urologe A 39: 41518

375 Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS et al (1995) The influence of prostate size on cancer detection. Urology 46: 831–836
376 Vaidya A, Soloway MS (2000) Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol 164: 1998–2001
377 Valeri A, Cormier L, Moineau MP et al (2002) Targeted screening for prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. J Urol 168: 483–487
378 Valicenti R, Lu J, Pilepich M et al (2000) Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. J Clin Oncol 18: 2740–2746
379 Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M et al (1998) Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. Urology 52:1034–40
380 Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M et al (1998) Pathologic seminal vesicle invasion after radical prostatectomy for patients with prostate carcinoma: effect of early adjuvant radiation therapy on biochemical control. Cancer 82: 1909–1914.
381 Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Kostakoglu L et al (2005) Radioimmunotherapy of prostate cancer using 90Y- and 177Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity. Clin Cancer Res 11: 7195–7200
382 Van der Kooy MJ, Pisansky TM et al (1996) Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 (suppl. 1): 309
383 Van der Kwast TH, Bolla M, van Poppel H et al (2007) Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 25: 4178–4186
384 Van der Poel HG, Moonen L, Horenblase S. (2008) Sequential treatment for recurrent localized prostate cancer. J Surg Oncol 97: 377–382
385 Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA et al (1995) Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. J Urol 154: 429–434
386 Vargas C, Kestin LL, Weed DW et al (2005) Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:714–24
387 Verhage BA, Baffoe-Bonnie AB, Baglietto L et al (2001) Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. Urology 57: 97–101
388 Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, et al (1999) Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 54: 111–117
389 Vora SA, Wong WW; Schild SE et al (2007) Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 1053–1058
390 Walsh PC, Marschke P, Ricker D et al (2000) Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 55: 58–61
391 Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 152: 1831–1836
392 Wang D, Lawton C (2008) Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: who, why, and when? Sem Radiat Oncol 18: 35–40.
393 Wang J, Halford S, Rigg A et al (2000) Adjuvant mitoxantrone chemotherapy inadvanced prostate cancer. Br J Urol 86: 675–680
394 Wang L, Mullerad M, Chen HN et al (2004) Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology 232: 133–139
395 Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al (1979) Purification of a human prostato specific antigen. Invest Urol 17: 159–163
396 Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D et al (2001) Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. J Urol 166: 1715–1719
397 Weckermann D, Harzmann R (2004) Hormone Therapy in Prostate Cancer: LHRH Antagonists versus LHRH Analogues. Eur Urol 46: 279–284
398 Wei JT, Gross M, Jaffe CA et al (1999) Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. Urology 54: 607–611
399 Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A et al (1996) Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol 156: 1969–1971
400 Weinstein MH, Epstein JI (1993) Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Hum Pathol 24: 624–629
401 Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH et al (1995) Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. J Natl Cancer Inst 87: 652–661
402 Whittemore AS, Lele C, Friedman GD et al (1995) PSA as predictor of prostate cancer in

black men and white men. J Natl Cancer Inst 87: 354–60
403 Wiegel T, Miller K, Heicappell R et al (2001) Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich ohne histologische Sicherung eines Lokalrezidivs – eine kurative Therapieoption? Akt Urol 32: 160–164
404 Wiegel T, Hinkelbein W (1998) Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T 2b–T 4 N0) ohne und lokoregionär fortgeschrittenes Prostatakarzinom (Tx N+) mit Lymphknotenmetastasen. Strahlenther Onkol 174: 231–2356
405 Wijburg C, Boeken-Kruger AE, van der Cruijsse I et al (1999) Immediate or delayed endocrine treatment for lymphnode metastasized prostate cancer: is there a best choice? J Urol 161: 1149
406 Wijkstra H, Wink MH, de la Rosette JJ (2004) Contrast specific imaging in the detection and localization of prostate cancer. World J Urol 22: 346–50
407 Wilt TJ; MacDonald R, Rutks I et al (2008) Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann Int Med 148: 435–448
408 Wirth M, Tyrrell C, Delaere K et al; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group (2005) Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. Prostate Cancer Prostatic Dis 8: 194–200
409 Wirth MP, Hermann Th, Alken P et al (2002) Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Strahlenther Onkol 178: 115–119
410 Wirth M (2000) Therapie des local begrenzten Prostatakarzinoms In: Uroonkologie. Springer: 233–277
411 Wirth M, Frohmüller H, Marx F et al (1999) Adjuvant antiandrogenic treatment after radical prostatectomy in stage C cancer – preliminery results of a randomised controlled multicenter trial. J Urol 159: 1308
412 Witte JS, Suarez BK, Thiel B et al (2003) Genome-wide scan of brothers: replication and fine mapping of prostate cancer susceptibility and aggressiveness loci. Prostate 57: 298–308
413 Witte JS, Goddard KA, Conti DV et al (2000) Genomwide scan for prostate cancer-aggressiveness loci. Am J Hum Genet 67: 92–99
414 Xia P, Pickett B, Vigneault E et al (2001) Forward or inversely planned segmental multileaf collimator IMRT and sequential tomotherapy to treat multiple dominant intraprostatic lesions of prostate cancer to 90 Gy. Int J Radiat Ocnol Biol Phys 51: 244–254
415 Xu J, Meyers D, Freije D et al (1998) Evidence of a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. Nat Genet 20: 175–179
416 Yokomizo Am, Kawamoto H, Nihei K et al (2005) Randomized controlled trial to evaluate radiotherapy +/– endocrine therapy versus endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. Jpn J Clin Oncol 35: 34–36
417 Yorke ED, Fuks Z, Norton L et al (1993) Modelling the development of metastases from primary and locally recurrent tumors: comparison with a clinical data base for prostatic cancer. Cancer Res 53: 2987–2993
418 Yoshioka Y, Nose T, Inoue T et al (2000) High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 675–681
419 Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC (2001) Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. Urology 58: 233–239
420 Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC et al (1988) Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 1085–1091
421 Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE et al (1988) The role of radiation therapy in stages A2 and B adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 701–709
422 Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE et al (1987) Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. Cancer 60: 1489–1499
423 Zapatero A, Valcárcel F, Calvo FA et al (2005) Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: dose radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. J Clin Oncol 23: 6561–6568
424 Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al (2006) Long-term outcome of high-dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 176: 1415–1419
425 Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA (2002) Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Sem Radiat Oncol 12: 229–237
426 Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 41: 491–500

427 Ziada A, Barqawi A, Glode LM et al (2004) The use of trastuzumab in the treatment of hormone refractory prostate cancer; phase II trial. Prostate 60: 332–337

428 Zietman AL, DeSilvia ML, Slater JD et al (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. JAMA 294: 1233–1239

429 Zietman AL, Coen J, Shipley WU et al (1993) Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. Urology 42: 292–298

430 Zimmermann F, Geinitz H, Molls M (2001) Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Praxis 90: 1632–1640

431 Zimmermann FB, Feldmann HJ (1998) Radiation proctitis – Clinical and pathological manifestations and therapy and prophylaxis of acute and late injurious effects of radiation on the rectal mucosa. Strahlenther Onkol 174: 85–89

432 Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML et al (1994) Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. J Clin Oncol 12: 2254–2263

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Urothelkarzinome

U. Treiber, H. Leyh, A. Karl, M. Autenrieth, M. Retz, J. Lehmann, C. G. Stief, J. E. Gschwend, F. Zimmermann, D. Zaak

Harnblasenkarzinom (Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik)

(D. Zaak, A. Karl)

Epidemiologie

Jedes Jahr erkranken nach Angaben des Robert Koch-Institutes etwa 25 000 Menschen in Deutschland neu an einem Karzinom der Harnblase. Männer sind im Vergleich zu Frauen etwa zweieinhalb Mal so häufig betroffen. Das Harnblasenkarzinom stellt derzeit etwa 2 % aller malignen Erkrankungen dar. Es handelt sich hierbei um die vierthäufigste Tumorerkrankung beim Mann und die zehnthäufigste Tumorerkrankung bei der Frau. Nach dem Prostatakarzinom gilt das Harnblasenkarzinom als die zweithäufigste maligne Erkrankung im Urogenitaltrakt.

Die Inzidenz wird beim Mann mit 30 Neuerkrankungen pro Jahr und 100 000 Einwohner, bei der Frau mit 8 Neuerkrankungen pro Jahr und 100 000 Einwohner angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 und für Frauen bei 73 Jahren. Bei bösartigen Neubildungen der Harnblase handelt es sich fast immer um sogenannte Urothelkarzinome, die auch als Transitionalzellkarzinome oder Übergangszellkarzinome bezeichnet werden. Häufig lassen sich derartige Tumoren multifokal (gleichzeitig an verschiedenen Stellen desselben Organs) nachweisen.

Deutlich seltener sind Plattenepithelkarzinome oder Adenokarzinome der Harnblase. Im Allgemeinen werden flache Wachstumsformen von sogenannten papillären (warzenförmigen) oder soliden Tumoren unterschieden [1, 2].

Ätiologie

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts konnte der Nachweis geführt werden, dass aromatische Amine Blasenkarzinome induzieren. Die Latenzzeit zwischen der Einwirkung des Karzinogens und der Tumorentstehung beträgt im Allgemeinen 10–40 Jahre.

Die Blasentumorerkrankung wird bei Exposition mit aromatischen Aminen in entsprechenden Betrieben (Textil-, Leder- und Farbstoffindustrie etc.) als Berufskrankheit nach Nr. 1301 der Berufskrankheitenverordnung anerkannt [3]. Durch aromatische Amine verursachte Schleimhautveränderungen, Karzinome oder andere Neubildungen sind weder klinisch und histologisch noch nach ihrem Verlauf von solchen Erkrankungen anderer Genese abzugrenzen; daher ist für die ärztliche Beurteilung eine eingehende Arbeitsanamnese von besonderer Bedeutung.

Die bekanntesten menschlichen Blasenkarzinogene sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Nikotinkonsum

Zigarettenkonsum ist der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung von Blasenkrebs; auch Passivrauchen trägt zur Steigerung des Risikos bei. Rauchen verursacht nahezu die Hälfte der durch Harnblasentumor bedingten Todesfälle bei Männern (48 %) und etwas weniger als ein Drittel bei Frauen (28 %). Bestimmte Karzinogene, welche sich im Zigarettenrauch finden las-

Tabelle 1. Kanzerogene beim Harnblasenkarzinom [4].

Nikotinkonsum
Chemische Farbstoffe
2-β-Naphthylamin
1-Naphthylamin
Auramin
Fuchsin
Benzidin
Anilin
4-Amino-biphenyl
Dichlorbenzidin
Chronische Infekte (Nitrosamine)
Mykotoxine (Balkannephritis)
Medikamente
Chlornaphazin
Phenacetin
Cyclophosphamid

sen, werden von der Lunge absorbiert und gelangen daraufhin in die Blutbahn. Sie werden dann von den Nieren gefiltert und im Urin weiter konzentriert. Diese Karzinogene können dann urotheliale Zellen, welche die Harnwege von innen auskleiden, schädigen. Dies begünstigt die Entstehung von malignen Zellen bzw. Karzinomen [5, 6, 7].

Aromatische Amine

Aromatische Amine werden in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Über die N-Acetyltransferase können sie inaktiviert werden. Langsamacetylierer haben ein höheres Krebsrisiko.

Medikamente

Chlornaphazin, welches dem Beta-Naphthylamin verwandt ist, wird seit 1963 nicht mehr in der Therapie der Polycythämie eingesetzt.

Phenacetin führt neben der interstitiellen Nephritis (Analgetika-Nephropathie) bevorzugt im oberen Harntrakt zur Entstehung von Urothelkarzinomen. Das Karzinogen stellt hier ein Stickstoffhydroxylmetabolit dar, der die chemische Struktur eines aromatischen Amins aufweist.

Das kanzerogene Potential des Zytostatikums Cyclophosphamid konnte durch die Einführung der Zystitisprophylaxe mit Mesna reduziert werden.

Chronische Harnwegsinfekte

Insbesondere bei jahrelanger Verwendung von Dauerkathetern kann es zur Bildung von Plattenepithelkarzinomen kommen.

Die Bilharziose ist in weiten Teilen Afrikas und arabischen Ländern endemisch. Im Rahmen der chronischen Infektion kann es zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen kommen. Ätiologisch wird eine infektbedingte Nitrosaminbildung diskutiert.

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Pathogenese

Über 90 % der Harnblasenkarzinome sind Übergangszellkarzinome oder Transitionalzellkarzinome. In etwa 7 % finden sich Plattenepithelkarzinome, die auch im Endstadium eines Urothelkarzinoms auftreten können. In etwa 1–2 % liegen Adenokarzinome der Blase vor, bevorzugt am Blasendach, vom Urachus ausgehend.

Sekundäre Blasentumoren durch Infiltration (weibliches Genitale, Prostata, Kolon) und Metastasierung (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinom, Melanom) sind mit < 1 % ausgesprochen selten. Ebenfalls selten vorkommende mesenchymale Tumoren der Harnblase können sowohl benigner (Fibrom, Myxom, Leiomyom, Hämangiom, Neurofibrom, Neurinom, Phäochromozytom) als auch maligner (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom, retikuloendotheliale Tumoren) Natur sein [8]. Darüber hinaus finden sich Infiltrationen von Hämoblastosen (z. B. Plasmozytom). Selten imponiert eine Endometriose als Tumor der Harnblase.

Histologie

Grading von Harnblasenkarzinomen

1998 wurde bereits eine neue Klassifikation nichtinvasiver Blasentumoren von der World Health Organization (WHO) und der Interna-

Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms.

Risikofaktor	Bedeutung
Nikotinkonsum	Wichtigster Risikofaktor
Alter	Steigendes Risiko mit zunehmendem Alter, über 70 % der Patienten mit Harnblasentumor sind älter als 70 Jahre.
Geschlecht	Männer : Frauen = 2,5 : 1
Rasse	Weiße : Schwarze = 2 : 1 Asiaten haben das geringste Risiko
Geographische Gesichtspunkte	Südafrika > Europa > Asien

Tabelle 3. WHO-Grading 1973 und 2004.

WHO-Grading 1973
Urotheliales Papillom
Grad 1: gut differenziert
Grad 2: mäßig differenziert
Grad 3: undifferenziert
WHO-Grading 2004 [9]
Urotheliales Papillom
Papilläre urotheliale Neoplasie niedrig-malignen Potentials (PUNLMP)
Low-grade papilläres urotheliales Karzinom
High-grade papilläres urotheliales Karzinom

tional Society of Urological Pathology (ISUP) vorgestellt. Diese neue Klassifikation wurde von der WHO 2004 veröffentlicht [9] (Tabelle 3).

Die genaue histologische Beschreibung verschiedener Gradings, mit spezifischem Augenmerk auf zytologische und architektonische Kriterien, gilt als wesentlicher Beitrag der WHO-/ISUP-Klassifikation. Grund für die Aktualisierung war, der Biologie der verschiedenen Läsionen besser gerecht zu werden sowie eine schärfere Trennung zwischen benignen und malignen urothelialen Prozessen zu ziehen. Die Präzisierung der Terminologie soll in Zukunft den Vergleich von Studienergebnissen erleichtern.

WHO-Klassifikation 2004

Die Version von 2004 unterscheidet einerseits papilläre urotheliale Neoplasien von niedrigem malignen Potential (PUNLMP) und andererseits low-grade sowie high-grade Karzinome.

Als PUNLMP werden Läsionen bezeichnet, die zwar keine malignen zytologischen Eigenschaften aufweisen, aber normale urotheliale Zellen in einer papillären Formation bieten. Obwohl sie ein vernachlässigbares Progressionsrisiko haben, werden sie nicht als komplett benigne eingestuft und können rezidivieren.

Nach der WHO-Klassifikation von 2004 werden also Tumoren in PUNLMPs und urotheliale Karzinome, welche als high-grade oder low-grade eingestuft werden, unterschieden. Die intermediäre Gruppe (G2) wurde gestrichen.

Der Gebrauch der neuen WHO-Klassifikation wird empfohlen, um einheitliche Diagnoseergebnisse zu gewährleisten und damit Risikoprofile besser herausarbeiten zu können. Obwohl die Version von 2004 bereits in mehreren klinischen Studien validiert werden konnte, sollten Tumoren derzeit zusätzlich noch nach der Klassifikation von 1973 eingestuft werden [9].

Trotz festgelegter Kriterien besteht eine nicht unerhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität in der histopathologischen Beurteilung, insbesondere in der Klassifikation des Carcinoma in situ (CIS, Cis) bzw. zwischen pTa- und pT1-Tumoren. Unter Berücksichtigung dieses auch für die therapeutische Entscheidung nicht unerheblichen Gesichtspunktes ist eine enge Kooperation zwischen Pathologen und Urologen zu fordern.

Stadieneinteilung nach dem UICC-/TNM-System

Die „Tumor-Node-Metastases-Klassifikation“ (TNM-Klassifikation) aus dem Jahr 2002 (Tabelle 4), welche von der Union International Contre le Cancer (UICC) befürwortet wurde, ist derzeit weitgehend akzeptiert. Sie unterscheidet sich von der TNM-Klassifikation 1997 und 1992 hinsichtlich des T2-Stadiums, welches nun die Infil-

Tabelle 4. TNM-Klassifikation der Harnblasenkarzinome.

T = Lokale Ausdehnung des Primärtumors	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
T1	Infiltration bis in das subepitheliale Bindegewebe (Lamina submucosa)
T2	Invasion der Blasenmuskulatur
T2a	Infiltration bis in die innere Hälfte der Lamina muscularis
T2b	Infiltration bis in die äußere Hälfte der Lamina muscularis
T3	Infiltration des perivesikalen Gewebes
T3a	Mikroskopische perivesikale Infiltration
T3b	Makroskopische perivesikale Infiltration
T4	Infiltration von Nachbarorganen
T4a	Infiltration von Prostata oder Uterus oder Vagina
T4b	Infiltration von Becken- oder Bauchwand

Die pathologische Klassifikation erfolgt mit dem Präfix „p“ (z. B. pT1).

N = Lymphknotenbefall	
Nx	Lymphknotenstatus unbekannt
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall eines Lymphknotens von ≤ 2 cm im größten Durchmesser
N2	Befall eines Lymphknotens von 2–5 cm oder mehrerer Lymphknoten ≤ 5 cm im größten Durchmesser
N3	Befall eines Lymphknotens > 5 cm im größten Durchmesser

Die Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.
Die pathologische Klassifikation erfolgt mit dem Präfix „p“ (z. B. pN2).
Bei der lymphogenen Metastasierung werden in der Regel zunächst die Lymphknoten des kleinen Beckens in der Fossa obturatoria und der iliakalen Region befallen.

M = Fernmetastasen	
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Evidenz für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die häufigsten hämatogenen Metastasenorte sind die Lunge, das Skelettsystem und die Leber.

trationstiefe des Tumors in die Blasenwand mitberücksichtigt.

Klinisch unterscheidet man nach dem TNM-System nichtinvasive (Tis/Ta, N0, M0), invasive (T1–4, N0, M0), lymphogen metastasierte (T1–4, N1–3, M0) und hämatogen metastasierte (T1–4, N0(3, M1) Harnblasenkarzinome. Etwa 60–80 % der Harnblasenkarzinome weisen bei Erstdiagnose ein nichtinvasives Tumorstadium auf. Sie können multipel oder solitär auftreten. Charakteristisch ist in diesen Fällen das hohe Rezidivrisiko in den ersten beiden Jahren, das 50–70 % beträgt. In 10–30 % dieser Fälle kommt es zu einer Progression des Tumorstadiums.

Die Prognose (Tabelle 5) und Rezidivwahrscheinlichkeit wird durch verschiedene klinische Parameter (TNM-Stadium, begleitendes CIC, Zeitpunkt bis zum ersten Rezidiv, Multifokalität, Grading etc.) und das therapeutische Vorgehen beeinflusst. Eine Hilfestellung zur Einschätzung der Rezidiv- und Progressionsrate bei nichtinvasiven Tumoren gibt der sogenannte Bladder-Calculator der EORTC (www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

Tabelle 5. 5-Jahres-Überlebensrate in Korrelation zum Tumorstadium.

Tumorstadium	5-Jahres-Überlebensrate (%)
pTa	80–95*
pT1	53–81*
pT2	63#
pT3b	31#
pT4	21#
N1	0–30
N2/3	0
M1	0

* TUR-B # Zystektomie

Zieht man allerdings in Betracht, dass zwar etwa 80 % aller Patienten mit T1-Tumoren 5 Jahre überleben, jedoch nur etwa 64 % der Patienten mit T1-Tumoren des Differenzierungsgrads G3, wird die Notwendigkeit einer über die klinischen Parameter hinausgehenden therapeutischen Orientierung unter Einsatz zusätzlicher Informationen wie Grading und Ploidie sowie molekularbiologischer und molekulargenetischer Parameter deutlich.

Der Stellenwert der molekulargenetischen Parameter (wie z. B. p53, M344, MIB-1, Ki67, E-cadherin, Mikrosatellitenanalyse, spezifische Chromosomenveränderungen etc.) [10–13] muss allerdings noch an größeren Fallzahlen in klinischen Studien validiert werden, da die derzeit vorliegenden Daten eher als experimentell zu werten sind.

Symptomatik/Anamnese

Anamnese

Am Anfang eines jeden Patientenkontaktes steht die ausführliche Anamnese. Hierbei sollten folgende Punkte erörtert werden.

Hauptsymptom – schmerzlose Makro-/Mikrohämaturie

Die schmerzlose Makrohämaturie stellt das häufigste Symptom beim nichtinvasiven und invasiven Harnblasentumor dar und sollte explizit abgefragt werden. Auch weiter zurückliegende Episoden von Makrohämaturie sind dem Patienten bei entsprechender Nachfrage oftmals erinnerlich und können auf das Vorhandensein eines Blasentumors hinweisen. Schmerzlose Hämaturien können aber auch durch andere Tumoren im Urogenitaltrakt (Niere, Harnleiter etc.) verursacht werden.

Dysurische Beschwerden und Strangurie

Nichtinvasive Tumoren verursachen in der Regel sehr selten Schmerzen. Nur gelegentlich wird eine dysurische oder irritative Symptomatik (Urge-Symptomatik, Pollakisurie und Dysurie) beklagt. Sollten Patienten von derartigen Symptomen berichten, muss gerade an das Vorhandensein eines Carcinoma in situ gedacht werden.

Bei fortgeschrittenen Blasentumoren kann es aber auch zu Schmerzen im kleinen Becken kommen. Flankenschmerzen, hervorgerufen durch eine uni- oder bilaterale Harnstauungsniere aufgrund von Tumorwachstum im Bereich der Ureterostien sind ebenfalls Symptome des fortgeschrittenen Stadiums.

Zusammenfassend gilt:

- Jede schmerzlose Mikro-/Makrohämaturie muss solange als Zeichen für einen Tumor im Urogenitaltrakt angesehen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist.
- Dysurien, die sich nicht durch eine Obstruktion des unteren Harntraktes oder durch einen Harnwegsinfekt erklären lassen, sind verdächtig auf das Vorliegen eines Harnblasentumors.

Diagnostik

Obligate Untersuchungsverfahren

Klinische Untersuchung
Die klinische Untersuchung zielt darauf ab, eine Hydronephrose, einen Unterbauchtumor oder eine Infiltration der Beckenorgane zu erfassen. Dies beinhaltet die Palpation der Nierenlager, des Abdomens, des Unterbauchs sowie die rektale Untersuchung der Prostata und der Ampulla recti beim Mann, sowie die vaginale Untersuchung bei der Frau. Die rein klinische Untersuchung vermag jedoch kaum solche Tumoren zu detektieren, welche als nichtinvasiv eingestuft werden.

Urinuntersuchung
In der Regel erfolgt eine Analyse auf pathologische Bestandteile im Teststreifen und Sediment. Eine Urinkultur zum Ausschluss eines Harnwegsinfektes ist anzuraten.

Urinzytologie
Ziel der urinzytologischen Diagnostik von Spontanurin oder einer Spülflüssigkeit ist in erster Linie die Detektion von malignen Zellen. Gerade die Diagnose von high-grade Urothelkarzinomen wie dem Carinoma in situ gelingt mit Hilfe der Urinzytologie besonders gut. Die Sensitivität für dieses Tumorspektrum beträgt 75–95 % für G2- und G3-Karzinome [14, 15]. Insbesondere für die Diagnostik des Carcinoma in situ zeigt die Urinzytologie eine hervorragende Treffsicherheit von 95 %. Die Untersuchung zeichnet sich im Allgemeinen durch eine hohe Spezifität aus.

Eine positive Urinzytologie weist dabei auf das Vorhandensein eines Tumors hin, der entweder innerhalb der Harnblase oder aber im oberen Harntrakt lokalisiert sein kann. Jedoch kann eine negative Zytologie das Vorhandensein eines low-grade Tumors nicht sicher ausschließen. Auch kann sich die Interpretation von zytologischen Befunden gelegentlich schwierig gestalten. So können Atypien, degenerative Veränderungen, Harnwegsinfektionen, Steine und intravesikale Instillationen das Untersuchungsergebnis stark beeinflussen.

Blutuntersuchungen
- Retentionswerte als Parameter für die globale Nierenfunktion
- Blutbild und Gerinnung im Rahmen der präoperativen Vorbereitung zur diagnostischen transurethralen Resektion der Blase (TUR-B).

Sonographie des Abdomens und der Blase
Die Ultraschalluntersuchung wird immer häufiger zur Beurteilung des Urogenitaltraktes eingesetzt. Die transabdominelle Sonographie erlaubt die Beurteilung von Raumforderungen im Bereich der Nieren, die Detektion einer Hydronephrose, das Erkennen möglicher Metastasen sowie intra- und extraluminaler Raumforderungen der Harnblase. In Abhängigkeit von der Größe können Blasentumoren in bis zu 90 % der Fälle nachgewiesen werden. Flache urotheliale Neoplasien oder kleine Tumoren können in der Regel nicht erkannt werden.

Intravenöse Pyelographie (IVP)
In der IVP können gegebenenfalls größere Tumoren als Kontrastmittel-(KM)-Aussparung innerhalb der Blase imponieren. Die IVP dient aber in erster Linie dazu, KM-Aussparungen innerhalb der Nierenkelche, der Nierenbecken oder der Harnleiter zu detektieren. Auch eine Hydronephrose kann auf einen Harnleitertumor hinweisen. Die Notwendigkeit zur Durchführung einer IVP nach Diagnose eines Harnblasentumors wird derzeit kontrovers diskutiert, da mit dieser Methode nur wenige signifikante Befunde diagnostiziert werden können. Die Inzidenz von Tumoren des oberen Harntraktes ist für low-grade-Tumoren niedrig, steigt aber für high-grade-Tumoren bis auf 7 % an.

Urethro-Zystoskopie
Seit der Einführung der Stablinsen durch Hopkins stellt die Zystoskopie seit Jahrzehnten den sogenannten Goldstandard in der lokalen Diagnostik dar. Im Allgemeinen wird die Zystoskopie im ambulanten Setting mit Hilfe eines flexiblen oder starren Zystoskopes mit der 0°-, 30°- und 70°-, evtl. der 120°-Optik durchgeführt. Beurteilt werden die Harnröhre und die gesamte Harnblase. Beim Mann sollte gesondert die prostatische Harnröhre beurteilt werden. Tumorwachstum, Tumorzahl und Tumorlokalisation werden exakt dokumentiert. Sollte ein Blasentumor mit Hilfe eines anderen bildgebenden Verfahrens oder einer vorangegangenen positiven Zytologie diagnostiziert worden sein, kann auf die initiale diagnostische Zystoskopie verzichtet werden, da der Patient auf jeden Fall einer transurethralen Biopsie bzw. Resektion zugeführt werden muss.

Kleine papilläre Tumoren können in der Weißlichtendoskopie allerdings leicht übersehen werden. Darüber hinaus finden sich flache urotheliale Läsionen wie die höhergradige Dysplasie und das Carcinoma in situ häufig in der unauffällig erscheinenden Schleimhaut und sind somit in der konventionellen Weißlichtendoskopie nicht an typischen morphologischen Kriterien zu erkennen. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie wird in diesen Fällen die Entnahme einer Urinzytologie und fakultativ eine

systematische Blasenschleimhautbiopsie (siehe unten) empfohlen [16].

Fluoreszenzzystoskopie
Papilläre oder solide Tumoren können in der Regel problemlos detektiert und anschließend biopsiert bzw. transurethral reseziert werden. Allerdings zeigen Untersuchungen im Rahmen von Nachresektionen, dass selbst bei initial visuell gut sichtbaren Läsionen noch mit Tumorresiduen von bis zu 30 % zu rechnen ist. Dies wirft die Frage auf, in wie weit die Tumorgrenzen mittels der klassischen Endoskopie immer exakt zu definieren sind. Problematisch ist zweifelsfrei die endoskopische Diagnostik flacher urothelialer Läsionen wie der höhergradigen Dysplasie oder des Carcinoma in situ. Diese sind im Gegensatz zu papillären Tumoren häufig nicht an typischen morphologischen Kriterien zu erkennen und werden endoskopisch leicht übersehen [17].

Das Grundprinzip der Fluoreszenzzystoskopie, auch photodynamische Diagnostik (PDD) genannt, basiert auf der Wechselwirkung von Licht mit bestimmten Farbstoffen (Photosensibilisatoren) im Gewebe. Die Lichtanregung dieser Photosensibilisatoren mit einer für sie charakteristischen Wellenlänge führt zur Emission einer Fluoreszenz, die zur Tumordiagnostik genutzt werden kann.

Indikationen zur Durchführung einer Fluoreszenzendoskopie sind derzeit:

- V. a. flache urotheliale Neoplasien
- Nachsorge bei Patienten mit high-grade Tumoren
- Positive Urinzytologie bei negativem weißlichtendoskopischem Befund
- Mulitfokales Tumorwachstum

Fluoreszenzzystoskopie und flache Urothelläsionen
In mehreren Studien wurde in den vergangenen 10 Jahren die Effizienz der Fluoreszenzzystoskopie in der Diagnostik von flachen Urothelläsionen untersucht. Kriegmair et al. [18] konnten erstmals 1996 unter Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) eine signifikante Zunahme an diagnostizierten Carcinomata in situ um 50 % nachweisen. Diese initialen Daten wurden mittlerweile von mehreren Gruppen an höheren Fallzahlen bestätigt [19, 20]. In zwei aktuell publizierten europäischen und nordamerikanischen Multicenterstudien an 211 bzw. 311 Patienten konnte unter Verwendung der in 27 europäischen Ländern zugelassenen Hexylaminolävulinsäure (HAL) eine Detektionsrate für das Carcinoma in situ von 97 % gegenüber 58 % mittels der Weißlichtendoskopie gezeigt werden [21]. Vor dem Hintergrund der sicherlich eindeutigen Datenlage in Bezug auf die Diagnostik des Carcinoma in situ wurde das Verfahren in die aktuellen Guidelines der EAU zur Diagnostik des Carcinoma in situ der Harnblase mit aufgenommen.

Fluoreszenzzystoskopie und Diagnostik papillärer Tumoren
In mehreren klinischen Untersuchungen wurde das Potential der Methode in der zusätzlichen Diagnostik papillärer Tumoren evaluiert. Alle Untersuchungen konnten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Fluoreszenzzystoskopie nachweisen [22]. In einer kürzlich publizierten nordamerikanischen Phase-III-Studie bestätigten Grossman et al. unter Verwendung der Hexylaminolävulinsäure diese Daten. In ihren Untersuchungen an 311 Patienten fanden sich mit Hilfe der Fluoreszenzzystoskopie 29 % mehr Ta- und 15 % mehr T1-Tumoren als mit der klassischen Weißlichtendoskopie [23].

Fluoreszenzzystoskopie und Einfluss auf die Rezidivraten
Inwiefern die gesteigerte Detektionsrate und die exaktere TUR im Rahmen der PDD einen Einfluss auf die Rezidivraten im Langzeitverlauf haben, konnten Denzinger et al. in einer randomisierten prospektiven Langzeitstudie zeigen [24]. 301 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom waren entweder fluoreszenzkontrolliert (5-ALA) oder klassisch unter Weißlicht transurethral reseziert worden. Die weitere Nachsorge erfolgte in beiden Therapiearmen identisch mittels 3-monatlicher zystoskopischer und zytologischer Kontrollen. Beide Gruppen waren hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristiken identisch. Die rezidivfreien Überlebensraten nach 2, 4, 6 und 8 Jahren betrugen für die Weißlichtgruppe 73 %, 64 %, 54 % und 45 % gegenüber 88 %, 84 %, 79 % und 71 % in der PDD-Gruppe ($p = 0{,}0003$). Die Reduktion der Tumorrezidive könn-

te nicht nur onkologisch, sondern auch ökonomisch vorteilhaft sein und PDD-assoziierte Kosten scheinen sich makroökonomisch zu amortisieren [25].

Fakultative Untersuchungsverfahren

Uringebundene Markersysteme

Ein derzeitiger Trend geht zu uringebundenen Markersystemen. Sie sollen die Detektionsrate für low-grade und high-grade Karzinome steigern. Ihr Einsatz liegt in der Früherkennung und Tumornachsorge von an Harnblasentumor erkrankten Patienten. Verschiedene Systeme mit unterschiedlichen Nachweismethoden sind derzeit unter anderem auch kommerziell erhältlich. Einige Beispiele sollen im Folgenden diskutiert werden, wobei keine vollständige Erwähnung aller zur Verfügung stehenden Marker möglich ist.

BTA

Der BTA-Test zielt auf den Nachweis des sogenannten Bladder Tumor Antigens (BTA), welches bei Patienten im Urin in einem Schnelltest nachgewiesen werden kann. Eine Variation dieses Testes, der BTA-stat-Test, erreichte bei einer Spezifität von 95 % eine Sensitivität von 57 % für G1-Tumoren, 56 % für G2-Tumoren und 95 % für G3-Tumoren. In der Kontrollgruppe mit Harnwegsinfekten, Urolithiasis oder einer benignen Prostatahyperplasie zeigte sich eine Spezifität von 33 % [26].

NMP-22

Der NMP-22-Test basiert auf dem Nachweis des Nuclear Matrix Proteins, welches Bestandteil des Mitoseapparates der Zelle ist. Poulakis et al. konnten für dieses Nachweisverfahren eine Sensitivität von 82 % für G1-, 89 % für G2- und 94 % für G3-Tumoren aufzeigen. Die Spezifität betrug 68 % [27].

FISH

Eine weitere Möglichkeit zur Detektion von Urothelkarzinomen im Urin ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Mikrosatelliten-Analyse. Hierzu werden fluoreszierende zentromerische und lokusspezifische DNA-Proben eingesetzt, um Urothelzellen mit chromosomalen Anomalien zu erkennen. Halling et al. erzielten Sensitivitäten von 36 % für G1-, 76 % für G2- und 96 % für G3-Tumoren. Die Spezifität betrug 96 % [28].

Survivin

Ein weiteres Markerprotein ist das Anti-Apoptose-Protein Survivin [29]. Die bislang durchgeführten Studien hatten nur geringe Fallzahlen. Es wurde eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 100 % bzw. 87 % erreicht [30].

Zytokeratine

Zytokeratine stellen die dominierenden Zytoskelett-Proteine epithelialer Zellen dar. Mit dem UBC-Test und dem Marker Cyfra 21-1 sind Urintestverfahren verfügbar, die Zytokeratin 8, 18 und ein Fragment von Zytokeratin 19 im Urin nachweisen lassen. In bislang publizierten Studien wird über eine Sensitivität, unterschieden nach Differenzierungsgraden, von 13–60 % für G1-, 42–79 % für G2- und 35–75 % für G3-Tumoren berichtet [31].

Derzeit kann leider kein uringebundenes Markersystem die Zystoskopie in der Diagnostik des nichtinvasiven Urothelkarzinoms ersetzen. Ein Einsatz als Primärdiagnostik wird derzeit insbesondere wegen einer noch hohen Rate falsch positiver Befunde stark kontrovers diskutiert und nicht empfohlen.

Blasenbiopsien

Harnblasentumoren liegen häufig multifokal vor. Das Carcinoma in situ, eine Dysplasie oder eine Entzündung können als samtartige, rötliche Areale in der Blase auftreten oder für das normale Auge komplett verborgen bleiben. Wenn sich die Blase außer einem papillären Tumor unauffällig zeigt und die Urinzytologie negativ ist, wird die Durchführung von „random biopsies“ nicht empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit, ein Carcinoma in situ unter Weißlichtbedingungen zu finden, ist in diesem Fall äußerst gering. Wenn jedoch eine positive Urinzytologie vorliegt oder suspekte Areale in der Blase zu finden sind, wird die Durchführung von kalten Biopsien oder Resektionsbiopsien empfohlen. Diese Biopsien werden dann als „selected biopsies“ bezeichnet und sollten für die pathologische Aufarbeitung in unterschiedlichen Behältnissen gesammelt werden. Sollte ein Tumor im Bereich des Trigonums oder am Blasenauslass zu finden sein, ein Carcinoma in situ vermutet werden oder eine

positive Zytologie vorliegen, sind Biopsien aus der prostatischen Urethra zu entnehmen.

Transurethrale Resektion (TUR) von Tumoren
Kleinere Tumoren können in der Regel im Ganzen reseziert werden, wobei gewährleistet werden muss, dass der komplette Tumor mit darunter liegenden Schichten erfasst wird. Größere Tumoren werden in einzelnen Fraktionen reseziert. Zunächst wird der exophytische Anteil reseziert, dann separat die darunter liegende Blasenwand bis in die Muskulatur. Ohne das Vorhandensein von Muskulatur im Präparat kann der Pathologe das genaue Tumorstadium (Ta, T1 oder T2) nicht bestimmen. Bei großen Tumoren wird zudem empfohlen, die Ränder eines Tumorareals separat zu resezieren, um ein mögliches CIS zu erfassen. Die Späne der drei Fraktionen müssen in unterschiedlichen Behältnissen zum Pathologen gesandt werden, um eine korrekte Diagnosestellung zu ermöglichen. Kauterisation soll soweit als möglich vermieden werden, um einer Gewebedestruktion vorzubeugen. Nekrotisches oder kauterisiertes Gewebe erschwert das korrekte Staging und Grading. Eine vollständige und korrekte TUR ist für die Prognose des Patienten essentiell.

Nachresektion
Obwohl die TUR-Blase ein technisch relativ einfaches Verfahren darstellt, konnte gezeigt werden, dass relativ häufig Residualtumoren beobachtet werden [32]. Eine Nachresektion sollte immer dann durchgeführt werden, wenn die initiale Resektion nicht vollständig war, z. B. bei mulitfokalem oder sehr großem Tumor oder wenn vom Pathologen kein Muskel im Resektionsmaterial gefunden werden konnte.

Darüber hinaus sollte eine Nachresektion nach den EAU-Guidelines auch bei high-grade Ta- oder T1-Tumoren durchgeführt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein T1G3 oder TaG3 bezüglich des Tumorstadiums unterschätzt wird (Under-Staging) und tatsächlich ein muskelinvasiver Tumor vorliegt, beträgt etwa 10 %.

Da die Therapie eines TaG3 oder T1G3 sich von der Therapie eines muskelinvasiven Blasentumors deutlich unterscheidet, ist hier das korrekte Staging von ungeheurer Wichtigkeit. Auch das Vorliegen eines CIS ändert die Prognose entscheidend, kann aber in vielen Fällen erst in der Nachresektion gesichert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Nachresektion die Rezidivrate senkt und sogar die Prognose verbessert. Über den genauen Zeitpunkt zur Durchführung der Nachresektion gibt es allerdings keinen klaren Konsens. In aller Regel wird sie 2 bis 6 Wochen nach der initialen TUR durchgeführt.

Ausbreitungsdiagnostik

Muskelinvasives Karzinom (≥ T2)

Die Ausbreitungsdiagnostik hat zum Ziel, die lokale Tumorausdehnung (T-Kategorie) einzuschätzen, die regionären Lymphknoten (N-Kategorie) zu beurteilen und eine Fernmetastasierung (M-Kategorie) zu verifizieren bzw. auszuschließen.

T-Kategorie

Bezüglich der lokalen Ausbreitungsdiagnostik können die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) nur als Entscheidungshilfen dienen, ob ein primäres operatives Vorgehen sinnvoll ist. Häufig wird jedoch nach erfolgter TUR die Ausbreitung des Tumors falsch eingeschätzt. Somit stellen das CT oder das MRT in dieser Fragestellung nur fakultative Untersuchungsmethoden dar. Die Invasion in benachbarte Organe kann allerdings mit einer relativ hohen Sensitivität und Spezifität (80 %) mit beiden Verfahren beurteilt werden. Die transabdominelle oder intravesikale Sonographie spielt in der Ausbreitungsdiagnostik derzeit keine klinische Rolle.

N-Kategorie

Die Sensitivität des CT oder MRT zur Verifizierung von Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken ist gering, so dass beide im Sinne dieser Fragestellung als fragwürdig betrachtet werden müssen.

M-Kategorie

Lunge
Obligat zum Ausschluss von Lungenmetastasen sind Röntgenübersichtsaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen. Bei verdächtigen oder positiven Befunden sollte ein Thorax-CT angeschlossen werden.

Knochen
Die Inzidenz von Knochenmetastasen beim Harnblasenkarzinom wird in der Literatur mit 2–12 % je nach lokalem Tumorstadium angegeben. Eine Knochenszintigraphie wird bei erhöhter alkalischer Phosphatase, bei symptomatischen Patienten und bei muskelinvasiven Tumoren (≥ T2) empfohlen.

Leber
Zur Abklärung von Lebermetastasen ist die Sonographie oder das CT obligat.

Computertomographie (CT)

Derzeit kann die Computertomographie nicht eindeutig zwischen organbegrenztem und extravesikalem Tumorwachstum unterscheiden [33]. Die Übereinstimmung zwischen CT-Befunden und tatsächlicher Tumorausbreitung im Zystektomiepräparat beträgt 65–80 %. Hinsichtlich einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung und einer perivesikalen Fettinfiltration liegt die Spezifität der Computertomographie bei etwa 70 % und die Sensitivität bei 46 % [34]. Die Computertomographie mit Beurteilung der Ausscheidungsphase für Kontrastmittel kann gegenüber dem IVP zusätzliche Informationen liefern. Die Bildgebung mittels CT ist gerade beim Monitoring derjenigen Patienten hilfreich, die einer neo-adjuvanten Chemotherapie unterzogen werden oder Alternativtherapien gewählt haben, da in diesen Fällen in der Regel ein zuverlässiges Staging bezüglich Organfiliae möglich ist.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Hier gelten die gleichen Aussagen wie für die Computertomographie. Der Staging-Fehler bezogen auf das T-Stadium ist ähnlich, wobei auch das N-Staging nicht zuverlässiger erfolgt [35].

Alternative Therapieoptionen

Lasertherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Der Vorteil der Lasertherapie von Harnblasentumoren liegt, im Gegensatz zur Elektroresektion, in der gleichzeitigen Koagulation von Lymph- und Gefäßbahnen der tumortragenden Blasenwand. Der Tumor kann berührungsfrei zerstört werden und das Risiko der Tumorzellaussaat oder -infiltration wird minimiert [36, 37]. In einer prospektiven randomisierten Studie von Beisland und Seland fanden sich signifikant geringere lokale Tumorrezidive nach Laserbestrahlung gegenüber der konventionellen Elektroresektion [38].

Die homogene Volumennekrose nach Nd-YAG-Laserbestrahlung ist scharf begrenzt und erfasst bei korrekter Bestrahlungstechnik (senkrechter Strahlengang, Bestrahlung unter Wasser) die gesamte Harnblasenwand. Die Indikation wird unter kurativer Zielsetzung bei den Tumorstadien Ta/T1 und ausnahmsweise bei selektierten Patienten mit muskelinfiltrierenden Tumoren gestellt, in palliativer Zielsetzung auch bei den Tumorstadien T3–T4.

Bei einer Laserleistung von 20–40 Watt beträgt die Eindringtiefe 0,4–0,8 cm, jedoch sind bis in eine Tiefe von 1,2–1,6 cm thermische Effekte nachweisbar, wie elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen [39]. Die Wanddicke der mit 200 ml gefüllten Harnblase liegt beim Erwachsenen bei 0,4–0,7 cm.

Die Komplikationsrate der Laserbehandlung ist gering [40]. Bei Bestrahlung der Harnblasenhinterwand besteht die Gefahr der Penetration von Laserstrahlung in die Bauchhöhle mit Verletzung des Dünndarms. Sollten größere Areale an der Blasenhinterwand bestrahlt werden müssen, ist dies nur unter laparoskopischer Kontrolle gestattet. Insgesamt sind derzeit keine Studien publiziert, die einen klaren Vorteil dieses Verfahrens aufzeigen [41].

Photodynamische Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms

Bei multifokalen, rezidivierenden, oberflächlichen high-risk Tumoren, bei denen die herkömmlichen therapeutischen Maßnahmen versagt ha-

ben, kann alternativ zur sofortigen Zystektomie der Versuch einer photodynamischen Therapie (PDT) unternommen werden. Dabei lassen sich Remissionen in bis zu 70 % erzielen [42]. Aufgrund der Nebenwirkungen des früher verwendeten Photofrins wird derzeit intensiv die PDT des Harnblasenkarzinoms mit 5-Aminolävulinsäure bzw. Hexyl-Aminolävulinsäure untersucht [43].

Die Applikation von 5-Aminolävulinsäure erfolgt intravesikal. Eine kutane Photosensibilisierung tritt somit nicht auf. Schrumpfblasenbildungen sind nicht zu erwarten, da fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen gezeigt haben, dass sich die Anreicherung der 5-Aminolävulinsäure-induzierten endogenen Porphyrine auf das Urothel beschränkt [43, 44]. Erste Ergebnisse zeigen einen guten Therapieansatz bei multifokalen Läsionen und BCG-refraktären high-grade Tumoren [45]. Der Stellenwert dieses Therapieverfahrens soll in einer randomisierten Studie gegenüber BCG festgelegt werden. Bis dahin empfiehlt sich der Einsatz nur im Rahmen von kontrollierten Studien. Eine aktuelle BfArM-Studie ist vor kurzem abgeschlossen worden, wobei die Endergebnisse noch abgewartet werden müssen.

Therapie von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (Stadien pTa, pTis und pT1)

(U. Treiber, H. Leyh, D. Zaak, F. Zimmermann, J. E. Gschwend)

Aufgrund des sehr unterschiedlichen natürlichen Krankheitsverlaufes des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms variieren die Therapieoptionen von der transurethralen Resektion mit adjuvanter, intravesikaler Instillationstherapie bis hin zur frühzeitigen radikalen Zystektomie.

Prognosefaktoren

Die Rezidivrate nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome wird durch folgende prognostischen Faktoren beeinflusst [46, 47]:

- Anzahl der Tumoren
- Rezidivrate in der Vergangenheit (Rezidive/Jahr), Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach TUR
- Größe des Tumors
- Differenzierungsgrad

Die Progressionsrate wird beeinflusst durch:

- T-Stadium
- Differenzierungsgrad

Angaben hinsichtlich Rezidivierung, Progression und Letalität [9, 48, 49] unter Einbeziehung der neuen WHO-Klassifkation 2004 für nichtinvasive Harnblasenkarzinome [50] sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Weitere Risikofaktoren, welche eine schlechtere Prognose bedingen, sind die Tumorbeteiligung von Blasenhals, Trigonum und Hinterwand sowie die Zeit bis zur Progression [51]. Der Nachweis einer lymphovaskulären Invasion und das mikropapilläre Urothelkarzinom weisen eine besonders schlechte Prognose auf

Basierend auf diesen prognostischen Faktoren wurden Harnblasenkarzinome der Stadien pTa, pT1 und pTis bislang in folgende Risikogruppen eingeteilt [46]:

- Low-risk Tumoren:
  unifokal, G1, Größe < 3 cm
- High-risk Tumoren:
  multifokal oder rezidivierend, pT1, pTis, G3
- Intermediate-risk Tumoren:
  alle anderen Tumoren, pTa–1, G1–2, multifokal, > 3 cm

Tabelle 6. Prognose in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Stadium	Rezidiv (%)	Progression in T (%)	Letalität (%)
PUNLMP	37,5	3,3	1,3
pTa low-grade	61,5	6,8	4,4
pTa high-grade	60–75	25,3	4–20

In einer aktuellen Meta-Analyse von Sylvester und Mitarbeitern (2006) [51] wurde zur Berechnung von Rezidiv- und Progressionsraten bei nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen ein auf definierten Parametern (EORTC-Risikotabellen) basierendes Punktesystem entwickelt , welches die Auswahl einer patientenspezifischeren Therapie und Nachsorge erleichtert. Aufgrund der Daten von insgesamt 2596 Patienten aus 7 randomisierten Phase-III-Studien der EORTC von 1/1979 bis 9/1989, welche die Effektivität einer adjuvanten intravesikalen Therapie nach TUR bei Harnblasenkarzinomen der Stadien pTa und pT1 mit oder ohne begleitendem pTis überprüften, wurde bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 3,9 Jahren und einer maximalen Nachbeobachtungsdauer von 14,8 Jahren eine Gesamt-Rezidivrate von 47,8 % ermittelt. Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv betrug 2,7 Jahre. Die Progressionsrate des Gesamtkollektivs wurde mit 10,7 % bestimmt. Die statistische Analyse ermittelte 6 Parameter, welche Eingang in die Erstellung der Risikotabellen fanden. Dabei handelte es sich um Tumoranzahl (1, 2–7, ≥ 8), Tumorgröße (< 3 cm, ≥ 3 cm), Rezidivrate/Jahr (≤ 1/Jahr, > 1/Jahr), T-Stadium (pTa, pT1), Vorhandensein von pTis (ja, nein) und Grading (G1, G2, G3). Daraus können Punktsummen ermittelt werden (Rezidiv: 0–17, Progression: 0–23), welche in die Angabe von Wahrscheinlichkeiten für Rezidiv und Progression nach einem und nach 5 Jahren münden. Dies kann sowohl manuell in Form zweier Tabellen (Tabellen 7 und 8), als auch durch ein im Internet kostenlos abrufbares Programm (http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator) erfolgen.

Im Oktober 2006 fand eine Konferenz der „International Bladder Cancer Group“ (IBCG) zur Entwicklung von Empfehlungen für das klinische Management des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms statt. Die Mitglieder sichteten in den Jahren 2006 und 2007 die gesamte publizierte Literatur und verglichen die Guidelines von 4 internationalen Organisationen (EAU 2008, AUA 2007, NCCN 2007, FICBT 2005) zu diesem Thema. Die Ergebnisse sind in einem Supplement-Band der Zeitschrift „European Urology“ im Oktober 2008 publiziert (Volume 7, Issue 10). Hinsichtlich der Definition des Risikoprofils von Patienten mit nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen wurden dabei folgende Risikogruppen festgelegt [53]:

- Niedriges Risiko:
  solitäre, primäre Ta low-grade Tumoren
- Intermediäres Risiko:
  multiple oder rezidivierende Ta low-grade Tumoren
- Hohes Risiko:
  jeder T1-Tumor und/oder G3-(high-grade)-Tumor und/oder Cis

Diese Einteilung für die klinisch/praktische Patientenversorgung hat Auswirkungen hinsichtlich der ausgesprochenen Behandlungsempfehlungen (siehe unten).

Tabelle 7. Ermittlung der Punktesummen zur Berechnung von Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeiten [51, 52].

Parameter	Rezidiv	Progression
Anzahl der Tumoren		
1	0	0
2–7	3	3
≥ 8	6	3
Größe der Tumoren		
<3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Rezidivrate		
Primärtumor	0	0
Rezidivtumor: ≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
Rezidivtumor: > 1 Rezidiv/Jahr	4	2
T-Stadium		
pTa	0	0
pT1	1	4
Carcinoma in situ (pTis)		
Nein	0	0
Ja	1	6
Grading (WHO 1973)		
1	0	0
2	1	0
3	2	5
Summe	0–17	0–23

Tabelle 8. Bestimmung der Wahrscheinlichkeiten für Rezidiv und Progression und Festlegung des Risikoprofils aufgrund der in Tabelle 7 ermittelten Punktesummen [51, 52].

Punktsumme für Rezidiv	Rezidiv nach 1 Jahr		Rezidiv nach 5 Jahren		Risiko Rezidiv
	Mittelwert (%)	95 %-KI	Mittelwert (%)	95 %-KI	
0	15	10–19	31	24–37	niedrig
1–4	24	21–26	46	42–49	intermediär
5–9	38	35–41	62	58–65	intermediär
10–17	61	55–67	78	73–84	hoch
Punktsumme für Progression	**Progression nach 1 Jahr**		**Progression nach 5 Jahren**		**Risiko Progression**
	Mittelwert (%)	95 %-KI	Mittelwert (%)	95 %-KI	
0	0,2	0–0,7	0,8	0–1,7	niedrig
2–6	1	0,4–1,6	6	5–8	intermediär
7–13	5	4–7	17	14–20	hoch
14–23	17	10–24	45	35–55	hoch

95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Therapie

Transurethrale Therapie

Transurethrale Resektion (TUR-Blase)
Ziel der TUR ist die Erfassung des korrekten Tumorstadiums sowie die komplette Entfernung aller sichtbaren Läsionen. Kleine Tumoren (< 1 cm) werden dabei en bloc reseziert, wobei der Tumor komplett mit einem Teil der daruntergelegenen Harnblasenwand entfernt wird [52]. Bei größeren Tumoren sollte eine fraktionierte TUR erfolgen [52, 54, 55]. Dabei werden zunächst exophytisch wachsende Tumoranteile, dann Tumorgrund mit Erfassung der glatten Blasenwandmuskulatur sowie die Tumorränder getrennt reseziert und histopathologisch beurteilt werden. Kalte Biopsien sollten aus allen makroskopisch suspekten Arealen entnommen werden.

Entnahme von Biopsien aus Harnblase und prostatischer Urethra
Die Entnahme von sogenannten „Mapping-Biopsien", d. h. Entnahme von kalten Biopsien an mehreren Stellen makroskopisch unauffälliger Blasenmukosa wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Drei Arbeitsgruppen gelang bei insgesamt 2128 Patienten mittels derart durchgeführten Biopsien ein Tumornachweis in 8–12,4 %, wobei sich in 5–7 % Carcinoma in situ fand [56–58]. Derzeit ist die Entnahme von Biopsien makroskopisch unauffälliger Mukosa bei Patienten mit TaT1-Tumoren nicht routinemäßig empfohlen [52]. Bei Vorliegen eines solitär papillären, low-risk Tumors kann bei sonst unauffälliger Mukosa auf ein Mapping verzichtet werden, da es keine zusätzlichen Informationen erbringt, welche zu einer Änderung der Therapie führt. Ferner muss bedacht werden, dass biopsiebedingte Läsionen der Mukosa die Gefahr der Implantation von Tumorzellen beinhalten und damit ein potentielles Tumorrezidiv verursacht werden kann.

Derzeit besteht jedoch die Empfehlung, Biopsien aus unauffälliger Blasenmukosa nur bei positiver Zytologie, insbesondere ohne zystoskopischen Tumornachweis, sowie bei Vorhandensein von exophytischem Tumor, der makroskopisch nicht-papillär imponiert, zu entnehmen [52, 59, 60].

Indikationen zur Entnahme von Biopsien aus der prostatischen Harnröhre:

- Tumorlokalisation im Trigonum oder Blasenhals
- Multiple Tumoren
- Verdacht auf das Vorliegen von Cis
- Positive Zytologie ohne Nachweis eines sichtbaren Tumors
- Auffälligkeiten der prostatischen Urethra

Die Biopsien sollten als Resektionsbiopsien des präkollikullären Areals erfolgen [52, 61].

Nachresektion

Die Notwendigkeit der Durchführung einer zweiten Resektion (Nachresektion, Second-look TUR) erfolgt unter den Aspekten der Komplettierung der TUR durch Entfernung einer erheblichen Rate von Residualtumoren sowie korrektere Erfassung des T-Stadiums durch Minimierung des Under-Staging-Fehlers, Damit gelingt es, den Patienten frühzeitig der tatsächlich adäquaten Therapie zuzuführen, welche auch die Notwendigkeit einer frühzeitigen Zystektomie beinhalten kann. Ferner sind die Reduktion der Rezidivraten sowie ein besseres Ansprechen auf eine adjuvante intravesikale Instillationstherapie durch Reduktion der Residualtumorlast möglich [62].

Eine Auswertung von 11 Arbeiten hinsichtlich des Nachweises von Residualtumoren im Rahmen einer Nachresektion ergab bei Tumoren des initialen Stadiums pTa im Median bei 32 % (22–72 %) und bei initialem Stadium pT1 in 48 % (20–78 %) der Patienten das Vorliegen von Residualtumoren [63]. Zunehmende Entdifferenzierung und Multifokalität der Tumoren führen zu einer Zunahme der Rate an Residualtumoren [64–66]. Die Nachresektion von initialen pT1 Tumoren weist in 34–64 % ein Under-Staging auf [59]. Bei initialen pTa/pT1G3 Tumoren beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines muskelinvasiven Tumors 10 % [52]. In Abhängigkeit vom Vorhandensein von Blasenwandmuskulatur in der initialen Histologie reduziert sich das Under-Staging von 49–64 % auf 14–30 % bei fehlendem Nachweis bzw. bei vorhandenem Nachweis von Blasenwandmuskulatur [67, 68].

Aus diesen Gründen ist eine Nachresektion bei folgenden Gegebenheiten indiziert [52, 54, 55, 59, 60, 69, 70]:

- Inkomplette TUR (u. a. bei multiplen und/oder großen Tumoren)
- Kein Nachweis von Blasenwandmuskulatur in der Histologie der Erstresektion
- Initialer Nachweis von pTa high-grade (pTa HG) oder pT1

Bei der Nachresektion sollte Blasenwandmuskulatur histologisch nachweisbar sein. Suspekte Areale sollten kalt biopsiert werden. Eine Biopsie unauffälliger Mukosa im Rahmen der Nachresektion ist nicht sinnvoll, außer, die oben genannten Indikationen zur Biopsie wurden im Rahmen der bislang stattgefundenen Therapie nicht hinreichend beachtet.

Hinsichtlich des adäquaten Zeitpunktes zur Durchführung einer Nachresektion finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Die berichtete Spannweite beträgt 1–7 Wochen, aus Gründen der praktischen Durchführung erscheinen 2–6 Wochen empfehlenswert [32, 52, 59, 69, 71]. Die Nachresektion sollte eine Resektion im Bereich der primären Tumorlokalisation(en) beinhalten.

Fluoreszenzgestützte Zystoskopie und TUR

Der Einsatz fluoreszenzgestützter Zystoskopie mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) oder Hexaaminolävulinsäure (HAL) in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms weist hinsichtlich der Tumordetektion im Vergleich zur konventionellen Weißlichtzystoskopie eine deutliche Zunahme der Sensitivität auf (Daniltchenko 2005, Hungerhuber 2007, Stepp 2007, Stenzl 2008) [19, 43, 72, 73]. Eine Auswertung der Ergebnisse unter dem Einsatz von 5-ALA oder HAL von 12 Arbeitsgruppen (7 x ALA, 5 x HAL) in der Arbeit von Stenzl und Koautoren [73] ergab bei 2869 Patienten eine mittlere Sensitivität unter FL-Zystoskopie von 95 % (87–97 %), während dieser Wert unter WL-Zystoskopie nur 73 % (58–84 %) betrug. Hinsichtlich der Spezifitäten fand sich kein Unterschied zwischen beiden Verfahren. Die mittlere Spezifität betrug unter FL-Zystoskopie 57 % (35–82 %), während sie mittels WL-Zystoskopie 74 % (66–93 %) aufwies.

Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte der Einsatz von ALA im Rahmen der transurethralen Resektion von Blasentumoren (FL-TURB). Die Auswertung der Ergebnisse von 6 Arbeitsgruppen bei insgesamt 1049 Patienten ergab bei Durchführung einer WL-TURB im Vergleich zu FL-TURB im Rahmen der Erstresektion eine Abnahme der Residualtumorrate der Nachresektionen von 25–53 % auf 5–39 % [72]. Ebenso war eine Abnahme der Tumorrezidivraten nach 12–60 Monaten nachweisbar – Rezidivraten nach 12 Monaten: WL-TURB: 21–61 %; FL-TURB: 9–43 %).

Hinsichtlich des einzusetzenden Fluoreszenzfarbstoffes scheint HAL aufgrund höherer Substanzaufnahme in den Tumor, besserer Tumorselektivität, stärkerer Fluoreszenz und kürzerer Instillationszeit dem ALA überlegen zu sein [74, 75]. Die empfohlene Instillationszeit für HAL beträgt 60 Minuten, die darauffolgende photodynamische Diagnostik bzw. TUR-Blase sollte in den nachfolgenden 60 Minuten erfolgen [73].

Aufgrund der überzeugenden Daten der fluoreszenzgestützten Zystoskopie und TUR erfolgen derzeit national sowie international Konferenzen zur Konsensusbildung. Hinsichtlich der Detektion des Carcinoma in situ (Cis) der Harnblase hat die EAU in den Guidelines für das urotheliale Cis bereits 2005 aufgrund der überlegenen Sensitivität den Einsatz des fluoreszenzgestützten Detektionsverfahrens empfohlen [60]. In den aktuellen EAU-Guidelines für das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (TaT1) wird der generelle Einsatz fluoreszenzgestützter Verfahren im Rahmen der Zystoskopie bzw. TURB bei diesen Tumorstadien noch nicht empfohlen [52].

Der Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie empfiehlt in einer aktuellen Stellungnahme den Einsatz der photodynamischen Diagnostik bei klinischem und nachgewiesenem Verdacht auf Blasentumor [73]. Ein nachgewiesener Verdacht liegt dabei vor bei einem Befund durch Zystoskopie, eindeutige Zytologie oder eindeutige Bildgebung. Kontraindikationen bestehen bei Überempfindlichkeit gegenüber der Substanz, bestehender Schwangerschaft oder bei Porphyrie. Derzeit kann der Arbeitskreis noch keine Empfehlungen zum Einsatz der PDD in der Tumornachsorge und für den optimalen Zeitpunkt des PDD-Einsatzes im Rahmen der Nachresektion aussprechen.

Die histologischen Ergebnisse der vorangehend beschriebenen operativen Maßnahmen mit dem Ziel der möglichst korrekten Erfassung der Tumorausdehnung hinsichtlich Tumorstadium und Grading dienen zur Auswahl der adäquaten Therapieoption. Therapeutische Alternativen sowie die für den Patienten hinsichtlich seiner spezifischen Begleitmorbiditäten und Wünsche angepasste Therapieform sollten mit ihm und gegebenenfalls auch mit seinen Angehörigen besprochen werden.

Lokale Chemo-/Immunprophylaxe und -therapie

Intravesikale Instillation von Chemotherapeutika

Frühinstillation von Chemotherapeutika:
Effektivität: Nach der initialen Resektion von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen sollte, wenn immer möglich, eine Frühinstillation von Chemotherapeutika erfolgen. In einer aktuellen Meta-Analyse von 7 Studien bei 1476 Patienten mit Harnblasenkarzinomen der Stadien pTa und pT1 haben Sylvester und Mitarbeiter bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,4 Jahren (2–10,7 Jahre) eine Reduktion des absoluten Rezidivrisikos um 12 % (von 48 % auf 36 %) und des relativen Rezidivrisikos um 39 % ermittelt [76]. Die Frühinstillation erfolgte mit Epirubicin (3 Studien), Mitomycin C (2 Studien), Doxorubicin (1 Studie) und Thiotepa (1 Studie).

Der Vorteil durch die Frühinstillation fand sich sowohl bei singulären als auch bei multiplen Tumoren. Bei Patienten mit multiplen Tumoren wurde jedoch eine größere Reduktion des relativen Rezidivrisikos ermittelt (56 %), als bei Patienten mit singulären Tumoren (39 %). Nach der einmaligen Gabe einer Frühinstillation fand sich bei Patienten mit multiplen Tumoren eine Rezidivrate von 65,2 %, während diese bei singulären Tumoren nur 35,8 % betrug. Somit erscheint bei multiplen Tumoren die einmalige Frühinstillation als Rezidivprophylaxe unzureichend. Die Gabe der Frühinstillation erfolgte bei allen Studien innerhalb von 24 Stunden nach TUR, meist jedoch innerhalb von 6 Stunden postoperativ. Eine Gabe > 24 Stunden nach der TUR scheint die Rezidivrate nicht zu beeinflussen [77, 78]. Deshalb ist die Applikation einer Frühinstillation eines Chemotherapeutikums innerhalb von 6 Stunden (maximal 24 Stunden) nach TUR von Blasentumoren der Stadien pTa oder pT1 sinnvoll [52, 54, 59, 70, 46].

Die Dauer der Frühinstillation beträgt in Studien 0,5–2 Stunden. Am häufigsten wird eine Instillationsdauer von einer Stunde angegeben.

Das Pflegepersonal sollte über die Prinzipien einer Frühinstillation unterrichtet werden.

Art der Chemotherapeutika: Die Meta-Analyse von Sylvester [76] ergab hinsichtlich der Art der frühzeitig applizierten Chemotherapeutika, bis auf Thiotepa (welches keinen Effekt aufwies), keinen Unterschied in der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurden am häufigsten Mitomycin C in der Dosierung 30–40 mg in 40–100 ml Aqua [77, 78, 79, 80] und Epirubicin in der Dosierung 30–100 mg in 30–100 ml Aqua [81–84] eingesetzt. Als Vorschlag kann 40 mg MMC oder 50 mg Epirubicin in 40 bzw. 50 ml Lösungsmittel angesehen werden. Ein finaler nationaler oder internationaler Konsensus hinsichtlich Art, absoluter Menge, Konzentration und Dauer der Instillation des im Rahmen der Frühinstillation zu applizierenden Chemotherapeutikums existiert derzeit noch nicht.

Komplikationen: Als Komplikationen einer Frühinstillation werden irritative Blasensymptome mit milder und transienter Ausprägung wie z. B. Dysurie, Pollakisurie, Harnwegsinfekte und Makrohämaturie bei etwa 10 % der Patienten beschrieben [76]. Allergische Hautreaktionen traten bei 1–3 % der Patienten auf.

In Einzelfällen treten auch schwerwiegende Komplikationen auf. Nach Frühinstillation von Epirubicin sind als Folge der lokalen Extravasation des Chemotherapeutikums in den paravesikalen Raum, intraperitoneale Resorption bzw. CTX-induzierte Nekrosen von Blasenwand und perivesikalem Fettgewebe langanhaltende Schmerzen in Abdomen, Becken, Leiste und Hoden sowie Auftreten von Harnstauungsnieren und Ileus-Symptomatik mit der Notwendigkeit der Laparotomie beschrieben [85].

Nach Gabe von MMC wurde die Entwicklung einer Blasen-Darm-Fistel mit operativer Revision sowie die Entwicklung einer distalen Ureterstenose beschrieben [86, 87]. Endoskopisch fand man eine verdickte Blasenwand und Ulcera mit verzögerter Reepithelialisierung bis zu einer Dauer von 18 Monaten [88]. Ferner wurde nach MMC die Entwicklung einer eosinophilen Zystitis, welche die Entwicklung eines Rezidivtumors vortäuschte, beobachtet [89].

Durch die systemische Resorption von Valrubicin ist das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen, sowie Neutropenie Grad IV beobachtet worden [90]. Das Ausmaß der systemischen Nebenwirkungen korrelierte mit dem Ausmaß der TUR und der dadurch bedingten Verletzung der Blasenwand und war bei Blasenperforation am ausgeprägtesten.

Beim Auftreten pelviner oder abdominaler Schmerzen sollte an die lokale Extravasation bzw. intraperitoneale Resorption des Chemotherapeutikums gedacht und zeitgerecht eine geeignete Bildgebung (Sonographie der Nieren, Zystogramm, CT) durchgeführt werden. Der Patient ist über die potentielle Durchführung einer Frühinstillation eines Chemotherapeutikums nach TUR und die möglichen Nebenwirkungen zeitgerecht aufzuklären.

Kontraindikationen: Eine Frühinstillation von Chemotherapeutika sollte in allen Fällen einer tatsächlichen oder möglichen Perforation der Blasenwand, bei ausgedehnter Resektionsfläche und bei V.a. Allergie gegen das Chemotherapeutikum unterbleiben. Eine Frühinstillation darf nicht mit BCG erfolgen [59]. Nach Frühinstillation eines Chemotherapeutikums ist die Durchführung einer adjuvanten intravesikalen Therapie mit BCG im geeigneten zeitlichen Abstand zur TUR (z. B. nach 2–3 Wochen) uneingeschränkt möglich.

Adjuvante, intravesikale Chemotherapie:

Effektivität: Die adjuvante intravesikale Instillationstherapie von Chemotherapeutika, nach potentieller Applikation einer Frühinstillation, ist im Vergleich zur alleinigen TUR in der Lage, die Tumorrezidivrate zu senken sowie die Zeit bis zum Rezidiv zu verlängern [54, 55, 91, 92]. Eine Meta-Analyse von EORTC- und MRC-Studien zur Effektivität von intravesikaler, adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen TUR bei pTa/pT1 Urothelkarzinomen zeigte einen Vorteil der adjuvanten Therapie nur hinsichtlich der Prävention des Rezidives, nicht jedoch der Progression [93]. Der Vorteil einer adjuvanten CTX hinsichtlich der Prävention des Rezidives findet sich sowohl bei Primär- als auch bei Rezidiv-Tumoren [94, 95]. Der präventive Effekt dauert etwa 500 Tage an [96].

Die Effektivität der Instillationstherapie konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie mit MMC durch Reduktion der Urinausscheidung des Patienten (Flüssigkeitsrestriktion 8 Stunden vor Instillation) sowie Pufferung des Urin-pH gesteigert werden [97]. Ferner finden sich für Epirubicin Hinweise, dass höhere Substanzkonzentrationen effektiver sind [98]. Derzeit besteht die Empfehlung einer Flüssigkeitsrestriktion am Morgen des Instillationstages [52].

Substanzen: Bei Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko fanden sich hinsichtlich der Effektivität der eingesetzten Chemotherapeutika keine Unterschiede [47]. In Tabelle 9 sind die bevorzugt eingesetzten Substanzen zusammengefasst [47]. Die angegebene Substanzmenge wird jeweils in 50 ml Lösungsmittel gebracht und über 1–2 Stunden instilliert. Allerdings besteht über die absolute Menge der Chemotherapeutika und deren finale Konzentration derzeit noch kein Konsenus. Ebenso besteht derzeit noch Unklarheit über Anzahl, Dauer und Schema einer idealen Chemotherapie-Applikation [52, 54].

Therapiedauer: In zwei von der EORTC durchgeführten Studien mit adjuvanter Instillation von MMC und Doxorubicin ergab bei Durchführung einer Frühinstillation die nachfolgende monatliche intravesikale Applikation des Chemotherapeutikums über 6 oder 12 Monate keinen Unterschied in der Rezidivrate [78]. Bei Rezidivfreiheit findet sich kein Hinweis darauf, dass eine intravesikale Chemotherapie, welche länger als 3–4 Monate bzw. 6 Monate dauert, von Vorteil ist [46, 99]. Bei erfolgter Frühinstillation sollte die Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten. Bei fehlender Frühinstillation bzw. bei verzögertem Instillationsbeginn sollte die Instillationstherapie über mindestens 12 Monate erfolgen [99, 100].

Tabelle 9. Chemotherapeutika zur adjuvanten, intravesikalen Instillationstherapie.

Chemotherapeutikum	Menge (mg)	Spannweite (mg)
Doxorubicin	50	20–50
Epirubicin	50	20–100
Mitomycin C	20 (40)	20–60

Vergleich Chemotherapeutika versus BCG

Bei Vergleich der intravesikalen adjuvanten Instillation von Chemotherapeutika versus BCG findet sich in Meta-Analysen hinsichtlich der Verringerung des Rezidivrisikos ein Vorteil zugunsten von BCG [101, 102]. Dieser Effekt war besonders bei Patienten mit Maintenance-BCG-Therapie ausgeprägt [101]. Hinsichtlich der Verringerung des Progressionsrisikos findet sich ebenfalls eine Überlegenheit von BCG [103]. Diese war jedoch auch nur im Rahmen der Maintenance-Therapie nachweisbar [103, 104].

Intravesikale Instillation von BCG

Indikationen der BCG-Therapie
Die Wahl des intravesikalen Therapeutikums richtet sich nach dem individuellen Risiko eines Patienten hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiv und Progression. Die derzeit beste Einschätzung gelingt mit den EORTC-Risikotabellen bzw. anhand der Risikostratifizierung der IBCG [51, 52 53].

Bei Patienten mit niedrigem Risiko für Rezidiv und Progression beeinflusst die Gabe von BCG den natürlichen Krankheitsverlauf im Vergleich zur Chemotherapie nicht zusätzlich günstiger, so dass nach der Frühinstillation die Therapie beendet und BCG in dieser Patientengruppe nicht eingesetzt werden sollte [52, 105].

Bei Patienten mit hohem Risiko bezüglich Progression zeigt BCG eine Überlegenheit im Vergleich zu den Kontrollgruppen [104] und im Vergleich zur intravesikalen Applikation von MMC [103]. In beiden Meta-Analysen war der Vorteil für BCG jedoch nur unter Maintenance-Therapie zu beobachten. In der Meta-Analyse von Sylvester (2002) [104] zeigte Maintenance-BCG eine Reduktion des Progressionsrisikos um 37 %, wobei nicht herausgearbeitet werden konnte, welches Maintenance-Schema bzw. welcher BCG-Stamm am effektivsten war. In einer Meta-Analyse von Böhle (2003) [103] war die Überlegenheit von BCG erst ab einer Therapiedauer von 12 Monaten und mindestens 12 Instillationen nachweisbar.

Bei Patienten mit hohem Risiko (z. B. multiple T1G2, Ta–T1G3 mit oder ohne Cis und Cis alleine), welche primär konservativ behandelt wer-

den, zeigt BCG einen größeren Effekt als bei Patienten mit intermediärem Risiko [102, 106].

Deshalb besteht bei Patienten mit hohem Risiko die Indikation zur Durchführung einer BCG-Therapie in Form einer Erhaltungstherapie über mindestens 1 Jahr [52, 53].

Bei Patienten mit intermediärem Risiko kann nach der Frühinstillation eines Chemotherapeutikums entweder mit der Instillation eines Chemotherapeutikums oder mit BCG als Erhaltungstherapie (≥ 1 Jahr) weiterbehandelt werden [52, 53]. Der Einsatz von BCG kann in dieser Gruppe auch erfolgen, wenn die Chemotherapie schlecht vertragen wurde oder wenn unter Chemotherapie Rezidive auftreten.

Maintenance-Therapie (M-BCG)
Bei der „klassischen" Maintenance-Therapie erfolgen nach der Induktionstherapie (initial 6 wöchentliche Instillationen) die Applikation von jeweils 3 wöchentlichen BCG-Gaben (Boosterung) 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate nach TUR [107].

In einer aktuellen Meta-Analyse von Han und Pan (2006) [108] erwies sich in 18 Studien mit insgesamt 3142 Patienten mit den Tumorstadien pTa, pT1 und pTis hinsichtlich der Reduktion des Rezidivrisikos die Durchführung der BCG-Therapie in Form einer Erhaltungstherapie (8 Studien mit 1070 Patienten) der Durchführung einer alleinigen Induktionstherapie mit BCG (10 Studien mit 2072 Patienten) als signifikant überlegen.

Derzeit wird der Einsatz von BCG nur in Form einer Erhaltungstherapie über mindestens ein Jahr Dauer empfohlen [52]. Allerdings sind derzeit unverändert die optimale Anzahl der Induktionsinstillationen sowie Frequenz, Dauer und Schema der Instillationen bei Erhaltungstherapie unklar.

Anwendung von BCG
Bei der Anwendung von BCG sind folgende Punkte zu beachten:

- Die erstmalige intravesikale Instillation von BCG sollte nach weitestgehend vollständiger Abheilung der Resektionswunde, also etwa 2–3 Wochen nach TUR erfolgen.
- Vor der Instillation sollte ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden.
- Die Durchführung einer Intrakutantestung ist nicht erforderlich. Anamnestisch sollte jedoch eine relevante zelluläre Immunschwäche ausgeschlossen werden. Hierzu gehören die Einnahme von Immunsuppressiva, Z. n. Transplantationen, Z. n. aktiver Tbc, HIV, Leukämien, angeborene Immunmangelsyndrome. Während der Schwangerschaft und der Stillphase sollte ebenfalls kein BCG appliziert werden.
- Die Katheterisierung sollte atraumatisch und mit sterilem Gleitmittel ohne antibakterielle Zusätze erfolgen.
- Die Expositionsdauer sollte (1)–2 Stunden betragen.
- Ein vesikorenaler Reflux ist keine Kontraindikation für eine BCG-Instillation.

Toxizität von intravesikalem BCG
Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen, die im Rahmen einer systematischen Untersuchung des Effektes von BCG bei pTa/T1-Tumoren in 6 Studien an 304 Patienten im Zeitraum 1985–1996 nach intravesikaler BCG-Applikation beobachtet wurden [109].

Das relativ häufig auftretende Fieber findet sich mit Temperaturen < 39 °C bei 31 % und > 39 °C bei 5–20 % der Patienten [110]. Bei Persistenz von Fieber > 38,5 °C für > 48 Stunden sollte die Instillation von BCG abgebrochen sowie diagnostische und ggf. therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Ferner wurden an schwerwiegenden, systemischen Nebenwirkungen das Auftreten von Pneumonitis, Hepatitis, Arthralgien und Rhabdomyolysen beobachtet [111]. In der Literatur ist bei zumindest 7 Patienten der Tod aufgrund einer systemischen BCG-Infektion dokumentiert [112]. Diese Todesfälle standen in Zusammenhang mit katheterbedingten Perforationen der Blasenwand oder zu frühzeitiger BCG-Instillation nach TUR.

Eine allgemeine Meta-Analyse der Nebenwirkungen von BCG versus MMC in 6 Studien mit insgesamt 1527 Patienten mit high-risk Tumoren ergab für BCG höhere Inzidenzen für lokale

Tabelle 10. Nebenwirkungen von intravesikalem BCG [109].

Nebenwirkung	Häufigkeit (%)
Zystitis	67
Hämaturie	23
Fieber	25
Urge-Symptomatik	7
Grippe-ähnliche Symptome	15
Übelkeit/Erbrechen	8
Unwohlsein	14
Prostatitis	3
Epididymitis	6
Allergie	10
BCG-itis	0
Tod	0

(44 % versus 30 %) und systemische (19 % versus 12 %) Toxizitäten [102].

Eine aktuelle systematische Analyse der Nebenwirkungen intravesikaler Instillationstherapien TUR alleine versus TUR + MMC versus TUR + BCG) erfolgte vom Guideline-Panel der AUA [54, 55]. Hierbei wurden die in Tabelle 11 zusammengefassten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der angewandten Therapieform beobachtet (angegeben sind Medianwerte und dazugehörende Konfidenzintervalle in Prozent).

Im Rahmen der SWOG-Studie zur Effektivität der BCG-Maintenance-Therapie versus Standard-BCG-Therapie erhielten aufgrund der aufgetretenen Toxizitäten nur 16 % der Patienten des Maintenance-Armes alle BCG-Gaben innerhalb eines Zeitraumes von 3 Jahren [107]. Durch die hohen Nebenwirkungsraten von BCG in früheren Publikationen sowie insbesondere bei jeglicher Form einer Erhaltungstherapie erfolgte der Einsatz von BCG initial eher zurückhaltend. Zunehmende Erfahrung im Umgang mit der BCG-Applikation ergab in einer aktuellen Meta-Analyse von BCG versus MMC zwar eine erhöhte Inzidenz der Zystitis unter BCG (54 % versus 39 %), allerdings fand sich diesbezüglich kein Unterschied beim Vergleich Standard-BCG versus Maintenance-BCG [101].

Im Rahmen einer Phase-III-Studie der EORTC wurden Häufigkeit und Zeiträume des Auftretens von Nebenwirkungen unter Maintenance-BCG über 3 Jahre bei 487 Patienten mit pTa/pT1 Tumoren untersucht [113]. Insgesamt erhielten 33 % der Patienten die vollständige Maintenance-Therapie. Ein Therapieabbruch erfolgte in 20,3 % wegen Toxizität, in 16,4 % wegen Ineffektivität und in 30,6 % aus anderen Gründen. Lokale Nebenwirkungen fanden sich in 75,2 %, welche in 18,3 % bzw. 14,8 % zur Therapieverzögerung bzw. zum Therapieabbruch führten. Systemische Nebenwirkungen wurden bei 39,4 % der Patienten beobachtet, welche in 6,2 % bzw. 9,4 % zur Therapieverzögerung bzw. zum Therapieabbruch führten. Der nebenwirkungsbedingte Therapieabbruch erfolgte bei 68 % der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate. Die Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen war innerhalb der 5 Beobachtungsintervalle annähernd konstant, während systemische Nebenwirkungen bevorzugt in den ersten 6 Monaten auftraten.

Reduktion von BCG-Nebenwirkungen durch Ofloxacin

In einer Multicenter-Studie an 115 Patienten mit Harnblasenkarzinomen (pTa/1, pTis, G1–3), welche adjuvant BCG erhielten (6 + 3 Instillationen) wurde der Effekt von 200 mg Ofloxacin versus Placebo untersucht [114]. Die orale Gabe von Ofloxacin bzw. Placebo erfolgte dabei 6 Stunden nach der ersten Miktion nach BCG-Instillation sowie 10–12 Stunden nach der ersten Tablettengabe. In der Gruppe mit Ofloxacin fand sich eine signifikante Abnahme der Nebenwirkungen ≥ II° um 18,5 % (94,4 % versus 75,9 %) sowie der Nebenwirkungen III° um 21,5 % (75,9 % versus 54,4 %) während der Instillationen 1–9. Von 9 geplanten Instillationen erhielten 81 % der Gruppe mit Ofloxacin alle 9 Instillationen, während dies nur bei 66 % der Patienten mit Placebo der Fall war. Nach einem Jahr fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Rezidiv (12,7 % versus 1,2 %) und Progression (5,5 % versus 1,7 %) in den beiden Behandlungsgruppen. Aus diesen Beobachtungen kann die Wertigkeit dieser interessanten Prophylaxemaßnahme derzeit noch nicht beurteilt werden. Aus diesem Grunde sind weitere unabhängige Studien mit größeren Patientenzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiten zu fordern.

Tabelle 11. Nebenwirkungen intravesikaler Instillationstherapien [54, 55].

Therapieformen	Nebenwirkungen (Medianwerte und Konfidenzintervalle in %)					
	LUTS	Fieber, Grippe	Hämaturie	HWI	Blasen-kontraktur	Systemische Infekte
TUR-B alleine	2 (0–5)	k.A.	k.A.	k.A.	1 (0–9)	k.A.
TUR-B + I-BCG	38 (28–49)	19 (13–28)	29 (21–38)	4 (0–16)	1 (0–11)	1 (0–10)
TUR-B + I-BCG + M-BCG	57 (44–69)	22 (16–30)	20 (13–30)	4 (2–6)	3 (2–6)	7 (2–17)
TUR-B + 1 x FI (MMC)	2 (0–8)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
TUR-B + I-MMC	24 (16–24)	26 (13–43)	16 (9–25)	k.A.	k.A.	k.A.
TUR-B + I-MMC + M-MMC	22 (15–30)	16 (11–23)	19 (10–31)	8 (2–22)	5 (2–11)	k.A.

LUTS: lower urinary tract symptoms; HWI: Harnwegsinfekte (incl. Epididymitis, Prostatitis, Urethritis); I-BCG: Induktionskurs BCG; M-BCG: Maintenance-Therapie BCG; FI: Frühinstillation; MMC: Mitomycin C; I-MMC: Induktionskurs MMC, M-MMC: Maintenance-Therapie MMC; k.A.: keine Angaben

Dosisreduktion von BCG

Zur Überprüfung der Effektivität und Toxizität einer reduzierten BCG-Dosis untersuchten Martinez-Pineiro und Mitarbeiter in zwei Studien die Effekte von Connaught-BCG in der Standarddosis (81 mg) versus der reduzierten Dosis (27 mg) bei 500 Patienten aller Risikogruppen [115] sowie bei 155 Patienten mit high-risk (pT1G3, pTis) Tumoren [116]. In beiden Untersuchungen fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reduktion von Rezidiv und Progression zwischen den beiden BCG-Dosierungen. Bei Patienten mit multifokalen Tumoren sowie high-risk Tumoren zeigte sich jedoch angedeutet eine Überlegenheit der Standarddosierung [115]. Die Arme mit reduzierter BCG-Dosis zeigten in beiden Studien ein insgesamt günstigeres Toxizitätsprofil. Allerdings fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz niedriggradiger (Grad 1/2) lokaler und höhergradiger (Grad 3/4) systemischer Toxizitäten. Die Autoren erachteten den Einsatz der auf ein Drittel reduzierten BCG-Dosis bei intermediate-risk Tumoren sowie der Standarddosis bei multiplen und high-risk Tumoren für sinnvoll. Eine weitere Dosisreduktion (auf 1/6) führte zu Abnahme der Effektivität ohne weitere Abnahme der Toxizität.

Therapie schwerer, systemischer BCG-Nebenwirkungen

Bei Auftreten von schweren systemischen Nebenwirkungen einschließlich der BCG-Sepsis (0,4 %) ist eine rasche und adäquate Therapie erforderlich. Diese besteht aus einer tuberkulostatischen Therapie mit INH, Rifampicin und Ethambutol für 6 Monate [110]. Zusätzlich ist die Gabe von Kortikoiden zur Therapie der hyperergen Komponente bei generalisierter BCG-Infektion (BCG-itis) sinnvoll. Aufgrund der manchmal dramatischen Verläufe sollte in jedem Fall Rücksprache mit einem auf die tuberkulostatische Therapie spezialisierten Zentrum erfolgen [117].

Stadienadaptierte Therapie der nichtmuskelinvasiven Harnblasenkarzinome

Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrigem Malignitätspotential (PUNLMP)

Einleitung

Die neue WHO-Klassifikation 2004 der nichtinvasiven urothelialen Tumoren geht unverändert aus der WHO/ISUP-Klassifikation von 1998 hervor und reflektiert den Konsens der Arbeitsgruppe der Uropathologen bei ihrer „Editorial

and Consensus Conference“ in Lyon im Dezember 2002, welcher in einem der „blue books“ der WHO unter „Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs“ als WHO-Klassifikation 2004 publiziert wurde [49]. Dabei wurden nichtinvasive, urotheliale Läsionen in folgende Gruppen eingeteilt:

- Flache Läsionen:
  - Urotheliale Hyperplasie
  - Urotheliale Atypie: reaktive Atypie
  - Atypie unbekannter Signifikanz
  - Urotheliale Dysplasie
  - Urotheliales Carcinoma in situ (Cis)
- Papilläre Läsionen:
  - Urotheliale Papillome
  - Invertierte Papillome
  - Papilläre urotheliale Neoplasien „of low malignant potential“ (PUNLMP)
  - Urotheliale Karzinome:
    - low-grade
    - high-grade

Charakterisierung

Bei der PUNLMP zeigen sich minimale Veränderungen der Histoarchitektur im Sinne eines exophytisch wachsenden urothelialen Papilloms mit erhöhter zellulärer Proliferation und Überschreitung der Schichtdicke des normalen Urothels [9, 48, 118]. Zytologische Atypien sind minimal oder nicht vorhanden bei erhaltener Polarität. Mitosen sind selten und beschränkt auf die Basalzellschicht. Meist finden sich Diploidie sowie FGFR3 Mutationen und Allelverluste bei 5 Chromosomen in 85 % bzw. 80 % der Fälle. Klinisch treten die Läsionen meist solitär mit einem Durchmesser von 1–2 cm auf und sind an der Hinterwand bzw. den Seitenwänden in Nähe der Ostien lokalisiert. Es findet sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts (5 : 1) bei einem mittleren Diagnosealter von 65 Jahren.

Obwohl die PUNLMP explizit nicht als Karzinom bezeichnet wird, handelt es sich um klinisch relevante Läsionen, welche nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 7,7 Jahren im Mittel in 37 % Rezidive, in 3,3 % der Fälle Progressionen sowie in 1,3 % tumorbedingte Mortalität aufweisen (Tabelle 12). In der Studie von Cheng und Mitarbeiter betrug das mittlere Intervall von Diagnose einer PUNLMP bis zum Auftreten von Rezidiv oder Progression 4,1 Jahre, während dieser Zeitraum bis zum Auftreten eines invasiven Karzinoms 13,3 Jahre (10–14 Jahre) betrug.

Weiterhin sind folgende Eigenschaften von PUNLMP zu beachten [118]:

- Hohe Interobserver-Variabilität
  Probleme in der Diagnostik von PUNLMP bereitet eine hohe Interobserver-Variabilität der histopathologischen Ergebnisse. Eine übereinstimmende Abgrenzung von PUNLMP zu pTa low-grade Karzinomen zwischen verschiedenen Pathologen gelingt nur in etwa 50 % der Fälle [118].
- Im oberen Harntrakt kein Nachweis von PUNLMP
  Im oberen Harntrakt war PUNLMP bislang in 2 Studien mit insgesamt 232 Nierenbeckentumoren nicht nachweisbar. Möglicherweise werden Tumoren im oberen Harntrakt erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert und weisen dann höhere Stadien in T und G auf. Auch könnte ein unterschiedliches biologisches Verhalten des Urothels des oberen Harntraktes im Vergleich zur Blase eine Ursache für das Fehlen von PUNLMP im oberen Harntrakt sein.
- Urinzytologie differenziert nicht zwischen PUNLMP und pTa low-grade.
  Aufgrund der bekannt niedrigen Sensitivtät der konventionellen Urinzytologie bei low-grade Karzinomen ist ein Unterscheidung zwischen PUNLMP und pTa low-grade Karzinomen nicht möglich. Aus diesem Grund kann die konventionelle Urinzytologie nicht zur diagnostischen Differenzierung dieser beiden Läsionen herangezogen werden.

Therapie

Derzeit gibt es noch keine explizite Behandlungsempfehlung für PUNLMP. Aufgrund der Eigenschaften des Auftretens von Rezidiven und Progression ist PUNLMP als eine klinisch relevante Läsion zu werten. Bis zur Erarbeitung von Konsensusempfehlungen ist PUNLMP hinsichtlich Therapie und Nachsorge wie ein pTa low-grade Karzinom einzustufen [118,119].

Tabelle 12. Klinische Daten von Patienten mit PUNLMP [9, 49].

Autor	Jahr	Anzahl (n)	Rezidiv (%)	Progression (%)	Follow-up (Jahre)	Mortalität (%)
Cheng	1999	112	27	4	12,8	2,7
Samartunga	2002	29	–	8	4,7	–
Holmäng	2001	95	35	0	5,0	0
Pich	2002	19	47	–	5,6	–
Fujii	2003	53	60	8	11,7	0
Oosterhuis	2002	116	25	2	6,6	0,9
Alvarez Kindelan	2000	50	34	4	6,5	3,9
Ramos	2003	45	62	–	6,4	–
Alsheikh	2001	20	25	–	–	–
Campbell	2004	12	25	0	10,0	–
Desai	2000	8	33	0	7,4	0
		559	37,3	3,3	7,7	1,3

Tumor pTa low-grade (pTa LG)

Tumoren im oberen Harntrakt
Beim erstmaligen Auftreten von Harnblasenkarzinomen finden sich in 0,3–2,3 % synchrone Tumoren im oberen Harntrakt [47]. Das Auftreten von synchronen Tumoren im oberen Harntrakt ist positiv korreliert mit Grading und T-Stadium. So findet sich bei Urothelkarzinomen der Blase mit den Differenzierungsgraden G1, G2, G3 in 0 %, 1,1 % bzw. in 1,3 % sowie mit den T-Stadien pTa, pTa–1, pT1 in 0 % 1,2 % bzw. 7 % eine Tumorbeteiligung des oberen Harntraktes [120]. Diese Inzidenzen erhöhen sich jedoch bei high risk Tumoren auf 14–19 % und bei Patienten mit begleitendem Cis auf 21–29 % [47]. Im Rahmen der Tumornachsorge finden sich in 0,7–5,9 % metachrone Tumoren des oberen Harntraktes [47]. Das mittlere Intervall bis zu deren Auftreten beträgt 5,4 Monate bis 6,2 Jahre. Allerdings erhöht sich in Abhängigkeit von der Zeitdauer des Nachbeobachtungsintervalles die Rate der metachronen Tumoren im oberen Harntrakt. Herr und Mitarbeiter fanden nach 5 Jahren eine Inzidenz von 7 %, während nach 15 Jahren bei 21 % der Patienten metachrone Tumoren im oberen Harntrakt gefunden wurden [121].

Für erstmalig diagnostizierte Tumoren pTaG1 oder pTaG2 scheint die Durchführung eines AUG weder zur initialen Diagnostik noch in der Nachsorge fraglich sinnvoll zu sein. In bestimmten Fällen, z. B. bei Tumorlokalisation im Bereich des Trigonums, bei multiplen Tumoren, bei symptomatischen Patienten oder bei Vorliegen einer positiven Urinzytologie ohne Nachweis eines Blasentumors ist eine initiale Abklärung des oberen Harntraktes (z. B. mittels AUG, CT-Urographie) jedoch erforderlich [52, 61].

Mapping-Biopsien
Bei Tumoren pTa LG mit negativer Zytologie ist eine Entnahme von Mapping-Biopsien nicht notwendig [47]. Bei zusätzlich positiver Zytologie sollten auch aus unauffällig imponierender Mukosa Mapping-Biopsien entnommen werden. Hierbei ist die Durchführung einer fluoreszenzgestützen OP sinnvoll [52].

Nachresektion
Bei Tumoren pTa LG kann auf eine Nachresektion meist verzichtet werden [47].

Prognostische Faktoren
Bei Tumoren pTa LG sind folgende Faktoren hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven von Bedeutung [47]:

- Anzahl der Tumoren: 1 Tumor versus > 1 Tumor
- Tumorgröße: < 3 cm versus > 3 cm
- Rezidiv nach 3 Monaten: Nein versus Ja
- Rezidivrate früherer Tumoren: 1 Rezidiv/Jahr versus > 1 Rezidiv/Jahr

Bei Tumoren pTa LG findet sich eine Progression zu G2–3 in 15,8–16,3 %, zu pT1 in 2,8 % und zu ≥ pT2 in 1,7–3,3 % [47].

Da die Progressionswahrscheinlichkeiten niedrig, jedoch die Rezidivrate mit den genannten Parametern sehr hoch ist, können die Tumoren pTa LG in zwei Gruppen mit niedrigem und hohem Rezidivrisiko eingeteilt werden. Dies hat Konsequenzen für Therapie und Nachsorge.

Therapie
Nach TUR sollte innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ eine Frühinstillation erfolgen. Bei singulären Tumoren, bzw. bei Tumoren mit niedrigem Rezidivrisiko ist damit die Therapie beendet. Bei multiplen Tumoren, bzw. bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko ist die Fortsetzung einer adjuvanten, intravesikalen Chemotherapie notwendig. Diese kann durch die Applikation des Chemotherapeutikums von zunächst 4–8 wöchentlichen Gaben bis zu einer maximalen Dauer von 6–12 Monaten erfolgen [46, 47, 52]. Bei einem Rezidiv von Tumoren mit niedrigem Rezidivrisiko kann nach TUR die adjuvante intravesikale Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum wiederholt werden. Bei Rezidivtumoren mit hohem Rezidivrisiko soll eine Erhaltungstherapie mit BCG erfolgen [46, 47, 52].

Tumor pTa high-grade (pTa HG)

Staging
Hinsichtlich der korrekten Erfassung von Tumorstadium und Grading bestehen erhebliche Unsicherheiten. Vergleichende Untersuchungen von lokaler Pathologie und Referenzpathologie ergaben unterschiedliche Klassifikationen in ≥ 75 % der Patienten [70].

Bei Vorliegen eines Tumors pTa HG sollte eine Nachresektion zur Vermeidung von Under-Staging und Erfassung von Residualtumoren erfolgen [52]. Da in ≥ 40 % der Fälle ein begleitendes Carcinoma in situ vorliegen kann, ist die Entnahme von Mapping-Biopsien notwendig [70].

Der wichtigste prognostische Faktor für ein Rezidiv ist das Vorliegen multipler Tumoren. Für die Progression zum muskelinvasiven Tumor ist der Tumorgrad der wichtigste prognostische Faktor. Bei Tumoren pTa HG findet sich eine Progression zu pT1 in 40 % sowie zu ≥ T2 in 20–25 % [70]. Aus diesem Grund sind Patienten mit pTa HG Tumoren als high-risk Patienten einzustufen.

Therapie
Nach initialer TUR-Blase sollten die Patienten eine Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum erhalten. Nach 4 (2–6) Wochen sollte eine Nachresektion erfolgen [52]. Falls bei der Nachresektion noch Residualtumor gefunden wurde, sollte ebenfalls eine Frühinstillation erfolgen. Bei endgültiger Bestätigung der Histologie als Tumor pTa HG sollte dann ein Induktionskurs mit 6 wöchentlichen Instillationen von BCG durchgeführt werden. Danach erfolgt eine Erhaltungtherapie mit BCG für einen Zeitraum von ≥ 1 Jahr bis maximal 3 Jahren [52, 70]. Derzeit besteht jedoch noch kein Konsensus über das beste Schema einer BCG-Erhaltungstherapie.

Beim Auftreten von Rezidiven ist folgendes Vorgehen möglich:

- Rezidiv vor Beendigung der BCG-Erhaltungstherapie:
  Bei Vorliegen eines Rezidives pT1 HG oder pTis ist die Durchführung einer radikalen Zystektomie zu diskutieren. Bei anderen nicht-muskelinvasiven Rezidiven kann eine TUR mit anschließender Fortsetzung der BCG-Erhaltungstherapie erfolgen.
- Rezidiv nach Beendigung der BCG-Erhaltungstherapie:
  Bei frühzeitigen Rezidiven ist die Zystektomie zu diskutieren. Bei Spätrezidiven nichtmuskelinvasiver Tumoren orientiert sich die Therapie am Risikoprofil (intravesikale Chemotherapie oder BCG).

Carcinoma in situ der Blase (Cis, pTis)

Das Carcinoma in situ findet sich in 5–10 % aller Patienten mit nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen [70]. Es liegt in der Blase meist multifokal vor und kann sowohl im Urothel des oberen Harntraktes als auch in der prostatischen Harnröhre und den Gängen der Prostatadrüsen vorkommen. Hinsichtlich des klinischen Auftretens kann das Cis in 3 verschiedene Typen unterteilt werden [122]:

Primäres Cis:	Isoliertes Cis ohne vorangegangenen oder begleitenden papillären Tumor
Sekundäres Cis:	Cis, welches im Rahmen der Nachsorge von papillären Tumoren auftritt
Begleitendes Cis:	Cis in Gegenwart eines papillären Tumors

Diagnostik

Die Diagnostik des Cis erfolgt meist mittels Zystoskopie, Urinzytologie und Entnahme von multiplen Biopsien der Harnblase. Mittels Weißlichtzystoskopie werden jedoch 43 % der Areale mit Cis übersehen [19]. Mittels Fluoreszenz-Zystoskopie kann die Detektionsrate von Cis auf ≥ 93 % erhöht werden [19, 74, 75]. Trotzdem ist dieses Diagnostikum bisher noch nicht in die tägliche Praxis aufgenommen worden. Die EAU hat bereits 2005 in ihren Guidelines für die Detektion des Carcinoma in situ der Harnblase aufgrund der überlegenen Sensitivität den Einsatz eines fluoreszenzgestützten Detektionsverfahrens empfohlen [60] und diese Empfehlung in der aktualisierten Version der Guidelines im März 2008 beibehalten [52].

Hinsichtlich der Unterscheidung Cis/schwere Dysplasie fanden sich unterschiedliche Beurteilungen zwischen lokaler und Referenz-Pathologie. Sharkey und Sarosdy [135] fanden durch die Referenz-Pathologie bei 22 % der Patienten mit Cis ein Downgrading zu Dysplasie, während bei 30 % der Patienten mit Dysplasie ein Upgrading zu Cis erfolgte.

Die Urinzytologie ist derzeit der beste Marker für Diagnostik und Nachsorge von Cis. Deren Sensitivität und Spezifität wird mit > 90 % angegeben und ist damit jedem bisher verfügbaren nichtinvasiven, urinbasierten Marker überlegen [70]. Die Gewinnung der Urinzytologie erfolgt mittels Spontanurin und bei Durchführung einer Zystoskopie als Blasenspülzytologie. Bei Verdacht auf Cis im oberen Harntrakt kann die mehrfache seitengetrennte Entnahme von Spülzytologien notwendig werden.

Prognose

Patienten mit Cis sind in die Gruppe der high-risk Patienten einzuordnen. Das Vorliegen von Cis ist ein ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich der Entwicklung eines muskelinvasiven Tumors und des Versterbens am Tumor. Etwa 50 % der Patienten mit Cis erfahren eine Progression zu muskelinvasivem Tumor. Trotz eines kompletten Ansprechens (CR) von 70–80 % durch eine Therapie mit BCG besteht ein hohes Risiko der Entwicklung von extravesikalen Rezidiven (prostatische Urethra, oberer Harntrakt), Progression in der Blase und Versterben am Tumor. Bei Erreichen einer CR unter BCG beträgt nach 5 Jahren die Rezidivfreiheitsrate 54–60 % [124, 125]. Am Tumor versterben 7 % [124] bzw. 21 % [125] der Patienten.

Für das Cis sind verlässliche prognostische Faktoren nicht etabliert [70]. Einige Faktoren sind jedoch möglicherweise von Bedeutung:

- Alter: Im Vergleich zu älteren Patienten haben jüngere Patienten (< 60–70 Jahre) eine bessere Prognose.
- Ansprechen auf BCG: Bei Erreichen einer CR beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 5–6 Jahre. Eine Progression findet sich bei 10–20 % der Patienten. Bei Nichtansprechen findet sich eine Progression bei ≥ 66 % der Patienten. Ferner scheint der Tumorstatus 3 Monate nach Therapiebeginn von Bedeutung zu sein.
- Extravesikale Ausdehnung: Solsona et al. fanden bei 19,5 % der Patienten mit Cis bei Diagnosestellung eine extravesikale Beteiligung (4,3 % im oberern Harntrakt, 15,2 % in der Prostata) [126, 127]. Patienten mit Cis haben oder entwickelten in 25 % Tumoren im oberen Harntrakt, während dies bei Patienten mit alleinigen papillären Tumoren nur in 2,3 % der Fall war. Insgesamt entwickelten 63 % der Patienten mit Cis eine extravesikale Beteiligung.

Therapie

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von 14 randomisierten klinischen Studien zur Therapie des Cis der Blase mit BCG versus Chemotherapie (MMC, EMDA-MMC, Doxorubicin, Epirubicin, Thiotepa) bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 3,8 Jahren (2,5–7,2 Jahre) durch Sylvester et al. [70] findet sich in Tabelle 13.

In drei weiteren großen Therapiestudien von Patienten mit Cis und Behandlung mit BCG wur-

den komplette Remissionsraten von 72 %, 83 % bzw. 93 % [122, 124, 128] gefunden.

Somit weist die Therapie des Cis mit BCG im Vergleich zur Chemotherapie erhöhte Raten an kompletten Remissionen und tumorfreiem Überleben auf. Ferner zeigte eine Meta-Analyse von Sylvester et al. bei insgesamt 403 Patienten mit Cis, dass im Vergleich zu intravesikaler Chemo- und anderer Immuntherapie mittels intravesikaler BCG-Instillation eine Reduktion des relativen Progressionsrisikos um 35 % erreicht wurde [104]. Dies galt jedoch nur für Patienten, welche irgendeine Form von BCG-Erhaltungstherapie erhielten.

Die alleinige Therapie des Cis mittels TUR ist unzureichend. Herr und Mitarbeiter fanden bei einem Vergleich von TUR alleine versus TUR + BCG nach einem Nachsorgezeitraum von mindestens 3 Jahren in der Gruppe TUR + BCG 65 % der Patienten rezidivfrei, während in der Gruppe mit alleiniger TUR alle Patienten ein Rezidiv aufwiesen [129].

Eine alleinige Therapie mit nur 6 wöchentlichen Gaben von BCG ist für die Therapie des Cis ebenfalls ungenügend. In der SWOG-Studie von Lamm et al. erhöhte sich die Rate der kompletten Remission von 55 % nach 3 Monaten (ohne Maintenance) auf 84 % im Maintenance-Arm [107].

Aus diesen Gründen ist derzeit bei initialem Vorliegen von Cis eine Therapie mit intravesikal appliziertem BCG in Form eines 6 wöchentlichen Induktionskurs, gefolgt von einer jeweils 3 wöchentlichen Boosterung (nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten) in Form einer Erhaltungstherapie über mindestens 1 Jahr (1–3 Jahre) empfohlen [52, 60, 70]. Allerdings ist das optimale Schema einer BCG-Erhaltungstherapie sowie die optimale BCG-Dosierung derzeit noch nicht etabliert.

Das Überprüfen des Ansprechens auf die BCG-Behandlung sollte 3 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. Dies sollte bevorzugt durch die Entnahme fluoreszenzgestützter Resektionsbiopsien und Zytologie erfolgen [52].

Bei fehlendem Ansprechen nach 3 Monaten ist nach nochmaliger Gabe von 6 wöchentlichen BCG-Instillationen eine komplette Remission in etwa 50 % (40–60 %) zu erwarten [60, 70]. Ebenso kann mit dem Patienten die Durchführung einer radikalen Zystektomie diskutiert werden. Obwohl fehlendes Ansprechen auf BCG nach 3 Monaten einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt, ist der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer radikalen Zystektomie unklar. Sollte jedoch nach maximal 6 Monaten BCG-Therapie keine komplette Remission des Cis erreicht sein, ist die radikale Zystektomie die Therapie der Wahl [60, 70].

Für Patienten, welche die Zystektomie ablehnen oder dafür aus anderen Gründen nicht in Frage kommen, kann die konservative Therapie mit anderen Substanzen oder Therapiemodalitäten erfolgen. Dabei werden unter intravesikaler Gabe von Valrubicin, Interferon-α-2b, Gemcitabine sowie oralem Bropirimin bzw. photodynamischer Therapie komplette Remissionsraten von 21 %, 45 %, 39 %, 32 % und 48–58 % beschrieben [70, 111].

Beachte:

- Das Ansprechen von intravesikalem Cis auf BCG beeinflusst nicht den Verlauf von extravesikalem Cis (z. B. in der prostatischen Urethra oder im oberen Harntrakt).
- Patienten mit Cis (intra- oder extravesikal) gehören zur high-risk Gruppe hinsichtlich der Entwicklung von Rezidiven und Progression und müssen auch bei Erreichen einer kompletten Remission lebenslang überwacht werden.

Tabelle 13. Therapieergebnisse von 14 klinischen Studien mit BCG versus Chemotherapie bei Patienten mit Carcinoma in situ der Blase [63].

Klinischer Endpunkt	BCG	Chemotherapie
Komplette Remission (CR)	68 % (63–86 %)	49 % (34–81 %)
Tumorfreies Überleben (gesamt)	51 % (43–76 %)	27 % (11–60 %)
Tumorfreies Überleben bei CR	68 %	47 %

Extravesikales Carcinoma in situ (Cis, pTis)

Behandlung des Cis des oberen Harntraktes
Die Behandlung des Cis des oberen Harntraktes erfolgt durch intraluminale Spülung mit BCG [60]. Siehe Unterkapitel „Urothelkarzinome des oberen Harntraktes“ von M. Authenrieth.

Behandlung des Cis der Prostata
Das Cis der Prostata kann an folgenden Lokalisationen auftreten:

- Epithel der prostatischen Urethra: urethral
- Einwachsen in Drüsen der Prostata: duktal
- Befall des Stromas der Prostata: stromal

Bei Vorliegen von urethralem und duktalem Cis kann eine TUR-Prostata, gefolgt von einer adjuvanten BCG-Instillationstherapie erfolgen [60]. Aufgrund der schlechten Prognose ist bei Befall des Stromas die radikale Zystektomie indiziert.

Tumor pT1

Staging und Prognose
Die Harnblasenkarzinome pT1 weisen meist ein höheres Grading (G2–3), ein höheres Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie eine höhere Metastasierungs- und Mortalitätsrate auf.

Nachresektion
Bei allen Tumoren mit der initialen Histologie pT1 sollte eine Nachresektion erfolgen [52]. Bei diesen Tumoren ist im Rahmen einer Nachresektion in 48 % (33–78 %) mit Residualtumoren zu rechnen [63, 65]. In Abhängigkeit von der Tumoranzahl bei der initialen Resektion finden sich Residualtumoren im Rahmen der Nachresektion bei 24 % der Patienten mit initial singulären Tumoren und bei 47 % der Patienten mit initial multiplen Tumoren [136].

Die Rate des Under-Stagings ist abhängig von der Erfassung von Blasenwandmuskulatur bei der initialen Resektion. Bei Nachweis von Muskulatur im histologischen Präparat beträgt die Rate des Under-Stagings 30 %, während bei Fehlen von Muskulatur diese mit 64 % angegeben wurde [67].

Beteiligung des oberen Harntraktes
Bei Harnblasenkarzinomen pT1 high grade finden sich bei 13–29 % der Patienten Tumoren im oberen Harntrakt [59]. Aus diesem Grunde ist die lebenslange Kontrolle des oberen Harntraktes bei diesen Patienten notwendig.

Beteiligung der prostatischen Urethra
Bei nicht-muskelinvasiven high-risk Harnblasenkarzinomen beträgt die Inzidenz einer Beteiligung der prostatischen Urethra 9–36 % [137]. Herr und Mitarbeiter beobachteten bei 307 Patienten mit nicht-muskelinvasiven high-risk Harnblasenkarzinomen, welche eine Therapie mit TUR und BCG erhielten, das Auftreten von extravesikalen Tumoren im oberen Harntrakt bei 25 % aller Patienten sowie in der Prostata bei 24 % aller Männer [137]. Die mediane Zeit bis zur Detektion der Tumoren des oberen Harntraktes betrug 56 Monate, während Urothelkarzinome in der Prostata nach 11 Monaten entdeckt wurden. In einer Langzeitnachbeobachtung bis zu 15 Jahren von Patienten mit nicht-muskelinvasiven high-risk Harnblasenkarzinomen zeigten Tumorrezidive in der Prostata bei invasivem Tumorwachstum (Beteiligung des Stromas in 38 %) eine Überlebensrate von 48 %, während bei nichtinvasivem Tumorrezidiv (Tumor in prostatischer Urethra oder Drüsengänge in 62 %) die Überlebensrate bei 82 % lag [138]. Beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom stellt somit die Invasion des Prostatastromas einen unabhängigen, negativen prognostischen Faktor hinsichtlich des Überlebens dar.

Tumor pT1 G3

In früheren Publikationen wurde dem Tumor pT1 G3 besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Aufgrund der neuen Einteilung der Urothelkarzinome in high-grade und low-grade Tumoren existiert die Bezeichung dieses Tumorstadiums als solches nicht mehr. Die Karzinome werden aktuell als pT1 low-grade oder pT1 high-grade eingestuft. Nachfolgend soll jedoch aufgrund der historisch für das Stadium pT1 G3 vorhandenen Daten kurz darauf eingegangen werden.

Der Tumor pT1 G3 (aktuell pT1 high-grade), welcher auch in der Nachresektion als solcher bestätigt wurde, ist hinsichtlich Progression und

Rezidiv als ein high-risk Tumor einzustufen. Die Therapieentscheidung zwischen frühzeitiger Zystektomie oder intravesikaler BCG-Therapie ist eine der schwierigsten im Rahmen der Behandlung aller Patienten mit Harnblasenkarzinomen.

Eine Therapie mit TUR alleine ist völlig unzureichend, da hierbei die Progressionsraten innerhalb von 3 Jahren 35–48 % betragen [66]. Ein wichtiger Faktor hierbei ist das Auftreten von Under-Staging. Bei Durchführung einer Zystektomie im Stadium pT1G3 fanden 7 Autoren im Publikationszeitraum 1991–2001 in 45 % (34–62 %) ein Tumorstadium ≥ T2 [59]. Diese Patienten wären mit konservativer Therapie unzureichend behandelt gewesen. Die Einführung einer adjuvanten BCG-Therapie bei Patienten mit pT1G3 Tumoren führte zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Die Tabelle 14 zeigt eine Zusammenfassung der Progressionsraten von Tumoren pT1G3 mit und ohne Gabe von BCG [59].

Als eine mögliche Hilfestellung in der Therapieentscheidung (frühe Zystektomie versus BCG-Therapie) bei pT1 Tumoren kann die nachfolgende Einteilung in Risikogruppen dienen [59]:

- pT1 low-risk:
  - Unifokaler Tumor
  - Kein assoziiertes Cis
  - Tumorlokalisation in gut zugänglichen Arealen der Blase
  - In Nachresektion Nachweis von Residualtumor < pT1
- pT1 high-risk:
  - Multifokaler Tumor
  - Assoziiertes Cis
  - Tumorlokalisation an Dach und Vorderwand der Blase
  - In Nachresektion Nachweis von Residualtumor pT1

Therapie

Frühinstillation von Chemotherapeutika: Zunächst sollte die intravesikale Gabe eines Chemotherapeutikums (z. B. MMC) in Form der Frühinstillation, meist innerhalb von 6 Stunden nach TUR erfolgen (siehe Abschnitt „Frühinstillation von Chemotherapeutika“ unter „Therapie von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen“). BCG sollte niemals in Form einer Frühinstillation angewandt werden.

Nach der Frühinstillation sollte eine Erhaltungstherapie mit BCG erfolgen. Der ideale Patient für eine BCG-Erhaltungstherapie sollte folgende Eigenschaften aufweisen:

- Solitärer Tumor
- Sichere vollständige Resektion aller Tumoren
- Unauffälliger oberer Harntrakt
- Kein Nachweis von invasivem Tumor in der Prostata

BCG-Therapie: Bei Applikation von BCG sind die im vorigen Abschnitt aufgezählten Punkte zu beachten. Ferner soll die Therapie in Form einer BCG-Erhaltungstherapie erfolgen. Nach initialer Gabe von 6 wöchentlichen Instillationen folgen 3 wöchentliche Instillationen nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten [54, 59], bzw. zumindest über einen Zeitraum von ≥ 12 Monaten [52, 105].

Zur Überprüfung der therapeutischen Effektivität von BCG sollten nach 3 Monaten Resektionsbiopsien der Blase und eine Spül-Zytologie entnommen werden.

Tabelle 14. Progressionsraten des Tumors pT1G3 mit und ohne BCG-Therapie [59].

Therapie	Autoren (n)	Zeitraum	Patienten (n)	Progression (%)	Nachsorge (Monate)
Therapie ohne BCG	8	1983–1997	519	33 (27–65)	57 (36–84)
Therapie mit BCG	16	1989–2002	796	12 (0–35)	51 (22–78)

Therapie bei Versagen von BCG

Zweiter BCG-Zyklus: Bei Patienten mit BCG-Versagen nach dem ersten BCG-Zyklus, bei denen eine Zystektomie nicht in Frage kommt oder welche einen high-grade Tumor aufweisen, kann ein weiterer 6-wöchiger BCG-Zyklus durchgeführt werden. Ein zweiter BCG-Zyklus führt im Median bei etwa 50 % der Patienten (27–70 %) zu einem Ansprechen [52, 59].

Interferon-alpha: Eine potentielle Alternative bei BCG-Versagen ist die intravesikale Therapie mit IFN-alpha. Allerdings ist die Mono-Therapie mit IFN-alpha hinsichtlich ihrer Langzeitergebnisse (> 2 Jahre) mit < 15 % schlecht und unterscheidet sich nicht von der Behandlung mit Placebo [59].

In mehreren Monocenter-Studien zeigte jedoch die Kombination von low-dose BCG und IFN-alpha Tumorfreiheitsraten von 50–60 % bei einer Nachsorgedauer von 12–30 Monaten [59]. Im Rahmen einer Multicenter-Studie mit 231 Patienten war in dieser Patientengruppe eine Tumorfreiheit in 42 % sowie eine Progressionsrate von etwa 10 % bei einem medianen Nachsorgezeitraum von 24 Monaten zu beobachten [139].

Derzeit gibt es seitens der IBCG (International Bladder Cancer Group) keine definierten Empfehlungen für den kombinierten Einsatz von BCG und IFN-alpha bei Patienten mit Therapieversagen unter BCG [53].

Photodynamische Therapie (PDT): Es gibt keine verlässlichen Daten hinsichtlich der Therapie mit PDT bei BCG-Versagen bei Patienten mit pT1 Tumoren. In einer monozentrischen Untersuchung berichteten Berger et al. von 10 Patienten (bei insgesamt 31 Patienten), welche initial eine BCG-Therapie erhielten, über eine komplette Remission bei 40 % innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 12 Monaten [140].

Zystektomie: Bei Tumorpersistenz oder -rezidiv nach längstens 6 Monaten BCG-Therapie besteht die Indikation zur Zystektomie, welche zeitnah durchgeführt werden sollte [59].

Risikoadaptierte Therapie nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome

Zusätzlich zu den oben dargelegten Therapieempfehlungen, basierend auf Tumorstadium und Grading des einzelnen Tumors, sind nachfolgend Behandlungempfehlungen für nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome gemäß den Risikoprofilen (siehe Abschnitt „Prognosefaktoren“) der EAU (EORTC-Risiko-Tabellen) und der „International Bladder Cancer Group“ (IBCG) zusammengefasst [46, 75].

Behandlung des Primärtumors

Therapieempfehlung der EAU 2008

Die aktuellen risikoadaptierten Therapieempfehlungen der EAU sind in der Tabelle 15 zusammengefasst [52]. Hierbei ist zu beachten, dass die absoluten Risiken für Rezidiv und Progression nicht immer den besten Hinweis auf die günstigste Therapie ergeben. Die Wahl der Therapie sollte nach Abwägung der Risikoausprägung erfolgen und die individuellen Gegebenheiten des zu behandelnden Patienten berücksichtigen.

Therapieempfehlungen der IBCG 2008

Die aktuellen risikoadaptierten Therapieempfehlungen der IBCG sind in der Tabelle 16 zusammengefasst [53]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Wertigkeit einer Frühinstillation von Chemotherapeutika in der Patientengruppe mit hohem Risiko nicht untersucht wurde.

Behandlung bei Tumorrezidiv und Therapieversagen

Die Mitglieder der IBCG unterscheiden Rezidiv und Therapieversagen gemäß nachfolgender Definition [53]:

- Rezidiv: Wiederauftreten des Tumors (jedes T, jedes G oder Cis) nach Abschluss einer Therapie
- Therapieversagen: Auftreten von Tumorrezidiv oder -progression unter Therapie

Behandlung bei Tumorrezidiv

Das von der IBCG empfohlene Vorgehen bei Auftreten eines Rezidivtumors ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 15. Risikoadaptierte Behandlungsempfehlungen der EAU 2008 für Primärtumoren [52].

Risikoprofil	Therapie
Niedriges Risiko (R 0, P 0)	Frühinstillation von CTX
Intermediäres Risiko (R 1–9, P 2–6)	Frühinstillation von CTX und M-CTX oder M-BCG (M-BCG, wenn CTX schlecht toleriert oder Rezidive unter CTX auftraten)
Hohes Risiko (R 10–17, P 7–23)	– Frühinstillation von CTX und M-BCG – Frühzeitige Zystektomie bei Patienten mit höchstem Risiko

CTX: Chemotherapie, M-BCG: Maintenance-BCG (Induktions-Zyklus von 6 x BCG + Erhaltungstherapie mit BCG), M-CTX: Maintenance-CTX; R: Rezidiv; P: Progression

Tabelle 16. Risikoadaptierte Behandlungsempfehlungen der IBCG 2008 für Primärtumoren [53].

Risikoprofil	Therapie
Niedriges Risiko (solitäre, primäre Ta LG-Tumoren)	Frühinstillation von CTX
Intermediäres Risiko (multiple oder rezidivierende LG-Tumoren)	Frühinstillation von CTX und M-CTX oder M-BCG
Hohes Risiko (T1 und/oder G3 und/oder Cis)	– Frühinstillation von CTX und M-BCG – Frühzeitige Zystektomie bei T1 HG oder HG- Tumoren mit Cis

CTX: Chemotherapie; M-BCG: Maintenance-BCG (Induktions-Zyklus von 6 x BCG + Erhaltungstherapie mit BCG); M-CTX: Maintenance-CTX; LG: low-grade; HG: high-grade

Tabelle 17. Behandlungsempfehlungen der IBCG 2008 bei Tumorrezidiv [53].

Risikoprofil (des Primärtumors)	Therapie bei Rezidiv
Niedriges Risiko	Wie intermediäres Risiko: Frühinstillation von CTX und M-CTX oder M-BCG
Intermediäres Risiko	Bei erneut intermediärem Risiko: Frühinstillation von CTX und M-CTX oder BCG Bei neu aufgetretenem hohen Risiko: – Frühinstillation von CTX und M-BCG oder – Zystektomie
Hohes Risiko	Bei neu aufgetretenem high-grade Rezidiv: – Zystektomie (bevorzugt) – Intravesikale Instillationen, wenn Patient für Zystektomie nicht in Frage kommt

CTX: Chemotherapie; M-BCG: Maintenance-BCG (Induktions-Zyklus von 6 x BCG + Erhaltungstherapie mit BCG); M-CTX: Maintenance-CTX

Behandlung bei Therapieversagen

Bei Vorliegen von Therapieversagen empfiehlt die IBCG ein Vorgehen in Abhängigkeit von der Art der intravesikalen Primärtherapie (Chemotherapie oder BCG) und dem Risikoprofil des Patienten (Tabelle 18).

Mikropapilläres Karzinom der Harnblase

Charakterisierung

Das mikropapilläre Karzinom der Harnblase (mpBTU) ist eine sehr seltene Variante des Urothelkarzinoms. Im Rahmen der Erstbeschreibung durch Amin et al. 1994 wurde es als

Tabelle 18. Behandlungsempfehlungen der IBCG 2008 bei Therapieversagen [53].

Art der intravesikalen Therapie	Therapie
Versagen der Chemotherapie	Frühinstillation von CTX und M-CTX oder M-BCG
Versagen der BCG-Therapie	Bei intermediärem Risiko: – Frühinstillation von CTX und M-BCG oder – Zystektomie Bei hohem Risiko: Zystektomie

CTX: Chemotherapie; M-BCG: Maintenance-BCG (Induktions-Zyklus von 6 x BCG + Erhaltungstherapie mit BCG); M-CTX: Maintenance-CTX

Tabelle 19. Überleben von Patienten mit mikropapillären Harnblasenkarzinomen.

Autor	Jahr	Patienten (n)	Alter (Jahre)	M : W	Überleben
Kamat [142]	2007	100	65 (37–81)	10 : 1	5-J-ÜLR: 51 % 10-J-ÜLR: 24 %
Alvarado-Cabrero [144]	2005	38	68 (49–76)	37 : 1	3-J-DSS: 40 %
Gee [145]	2002	30	62	14 : 1	Nach 22 Monaten: NED: 57 % SD: 26 % DOD: 17 %
Johansson [143]	1999	20	69 (45–82)	2,3 : 1	5-J-ÜLR: 25 %
Amin [141]	1994	18	67	5 : 1	Nach 45 Monaten: NED: 3 9 % SD: 2 2 % DOD: 9 %

Variante des Transitionalzellkarzinoms eingeordnet [141]. In der Literatur finden sich nur sehr wenige Publikationen über diese Tumorentität. Die derzeit größte Serie mit 100 Patienten wurde im Juli 2007 von Kamat et al. publiziert [142]. Die Inzidenz wird mit 0,7–6 % aller urothelialen Karzinome angegeben [141, 143, 144]. Mehr als beim konventionellen Urothelkarzinom sind überwiegend Männer davon betroffen. Das Verhältnis betroffener Männer zu Frauen, welches beim konventionellen Urothelkarzinom etwa 3 : 1 beträgt, ist bei dieser Tumorart noch stärker zu ungunsten der Männer verschoben (5 : 1 bis 37 : 1 ; siehe Tabelle 19). Der Tumor zeichnet sich durch aggressives biologisches Verhalten mit Auftreten in 70 % der Fälle als muskelinvasive Tumoren (pT2–4), durch frühzeitige und insbesondere lymphogene Metastasierung (16–33 %) und schlechter Prognose aus [142, 144, 145]. Histologisch findet sich ein dem papillär serösen Ovarialkarzinom entsprechendes histologisches Bild [141, 143]. Mikropapilläre Tumorkomponenten finden sich auch in anderen soliden Malignomen von Mamma, Endometrium, Thyroidea, Lunge und Peritoneum. Mikropapilläre Karzinome dieser Organe weisen ebenfalls ein hohes Metastasierungspotential auf [146, 147, 148].

Zwischenzeitlich ist auch das Auftreten von mikropapillären Karzinomen im Ureter beschrieben [144, 149, 150].

Therapie und Prognose

Mikropapilläre Karzinome der Harnblase in den Stadien pTa, pT1, pTis sprechen kaum auf intravesikale Instillationstherapie mit BCG an [142, 143]. In ihrer Serie von 100 Patienten mit mpBTU behandelten Kamat et al. 44 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Tumoren (≤ pT1) vergleichend mit BCG (n = 27) oder mit initialer

Zystektomie (n = 12). Patienten der BCG-Gruppe wiesen nach 8 Monaten in 67 % der Fälle eine Progression zu muskelinvasiven Tumoren und in 22 % Metastasen auf [142]. Nach einer medianen Nachsorge von 30 Monaten waren nur 17 % dieser Patienten tumorfrei. Bei Progression erfolgte auch bei Patienten mit initialer BCG-Therapie eine Zystektomie, wobei das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren mit 60 % errechnet wurde. Diese Rate lag bei 12 Patienten, welche initial zystektomiert wurden, bei 72 %. Das mediane Überleben aller 44 Patienten mit nicht-muskelinvasiven Tumoren betrug 81 Monate.

Insgesamt 65 Patienten wurden in dieser Serie einer Zystektomie unterzogen, 55 dieser Patienten wiesen resektable Stadien (< cT4a N0 M0) auf. Mittels Zystektomie alleine (n = 32) wurden 5- und 10-Jahres Überlebensraten von 70 % bzw. 52 % beobachtet, das mediane Überleben betrug 85 Monate. Ein Upstaging fand sich in der finalen Histologie bei 75 % der Patienten, einschließlich des Nachweises von Lymphknotenmetastasen (pN+) in 38 % der Patienten. Bei 23 Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie vor Zystektomie fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32 %, das mediane Überleben betrug 43 Monate.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit mikropapillären Karzinomen der Harnblase unabhängig vom T-Stadium unmittelbar einer radikalen Zystektomie zugeführt werden sollten [142].

In der Tabelle 19 sind Patientencharakteristika und Überlebensraten der wenigen publizierten Serien mit größeren Fallzahlen zusammengefasst.

Strahlentherapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Aufgrund der Möglichkeiten minimal invasiver Therapieverfahren wird die perkutane Radiotherapie beim frühen Harnblasenkarzinom ohne Risikofaktoren nur selten eingesetzt. Sie wurde vor allem bei frühen Rezidiven nach Laser- oder photodynamischer Therapie sowie bei extensiven oberflächlichen Karzinomen verwendet. Mit herkömmlichen Techniken und medianen Gesamtdosen von weniger als 60 Gy ließen sich komplette lokale Remissionen bei 40–60 % der Patienten erzielen. Die Neuentwicklung weiterer Karzinome konnte jedoch nicht verhindert werden. Ein Vorteil hinsichtlich des Überlebens ist für die Radiotherapie nicht belegt, so dass die Indikation zur Strahlentherapie auch derzeit noch zurückhaltend gestellt wird.

Im Gegensatz hierzu sind die Ergebnisse der Radio- bzw. Radiochemotherapie der bereits invasiven Frühkarzinome mit Risikofaktoren im Vergleich mit den minimalinvasiven Verfahren überzeugender (z. B. pT1G3; multifokale T1 G1/2; Tumor mit einem Durchmesser über 5 cm; mehrfache Tumorrezidive). Mit modernen Techniken der Radiotherapie und kumulativen Strahlendosen von mindestens 60 Gy sind komplette Remissionen bei bis zu 90 % der Patienten erreichbar. Das krankheitsfreie Überleben liegt nach 5 und 10 Jahren bei 80 % bzw. 70 %. Konnte eine komplette Remission erreicht werden, können tumorspezifische Überlebensraten von bis zu 90 % nach 5 Jahren erreicht werden. Vorraussetzung für die guten Ergebnisse ist eine transurethrale Resektion einschließlich einer Nachresektion, wobei eine komplette Resektion des zystoskopisch sichtbaren Tumors angestrebt werden sollte.

Technisch können eine moderne konformale Radiotherapie, eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie oder eine endoluminale Brachytherapie im Rahmen einer Zystoskopie oder Zystostomie durchgeführt werden [151]. Kompromittiert werden die Ergebnisse durch rezidivierende bzw. neu auftretende Karzinome (pTis, pT1), so dass auch nach einer Strahlenbehandlung engmaschige Kontrollen erforderlich sind. Im Falle eines Tumorrezidives sind erneute transurethrale Resektionen und ggf. eine radikale Zystektomie notwendig.

Auch die möglichen chronischen Nebenwirkungen der Radiotherapie (chronische Zystitis in etwa 5 %, späte Proktitis in etwa 5 %) sind bei der gemeinsamen interdisziplinären Entscheidung über die Therapie der nicht-muskelinvasiven Tumoren zu berücksichtigen. Sie sind in der Regel nur gering ausgeprägt, wenn die Toleranzdosen des gesunden Harnblasengewebes, des Enddarmes und des Dünndarmes berücksichtigt

werden. Die Indikation zur Radiotherapie nicht-muskelinvasiver Harnblasenkarzinome wird zumeist zurückhaltend und erst bei fehlenden Optionen lokaler chirurgischer Verfahren gestellt.

Nachsorge der nicht-muskelinvasiven Tumoren (PUNLMP, pTa, pTis und pT1)

Die Nachsorge von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen kann anhand der Tabelle 20 durchgeführt werden (EAU-Guidelines und IBCG-Empfehlungen) [46, 52, 53, 60]. In Abhängigkeit individueller Gegebenheiten eines jeden Patienten sollte diese jedoch entsprechend adaptiert werden.

Therapie von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

(D. Zaak, A. Karl, F. Zimmermann, C. G. Stief)

Die Wahl der Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms wird maßgeblich von Risikofaktoren (Tumorstadium, Grading, Allgemeinzustand, Komorbidität, Alter etc.) bestimmt. Auch wenn in den letzten Jahren multimodale Therapiekonzepte zunehmend in den Mittelpunkt gerückt sind, stellt die Zystektomie mit entsprechender Harnableitung weltweit nach wie vor den Standard dar.

Eine Sonderstellung in der Therapie der invasiven Karzinome nimmt das stromainvasive high-grade Karzinom (ehemalige T1, G3) ein, auf dessen konservative Therapie im Abschnitt zur Therapie der nicht-muskelinvasiven Karzinome eingegangen wird.

Die alleinige transurethrale Resektion (TUR) von invasiven Karzinomen besitzt keinen Stellenwert im Sinne einer kurativen Therapie und bleibt nur Einzelfällen, meist in palliativer Indikation, vorbehalten.

Radikale Zystektomie

Im Falle fortgeschrittener Tumorstadien stellt die radikale Zystektomie aufgrund der exzellenten onkologischen Langzeitdaten mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebenserwartung von über 70 % den goldenen Standard dar [152–157].

Präoperative bildgebende Diagnostik

Die präoperative bildgebende Diagnostik dient zur Beurteilung der folgenden für Prognose und Therapieentscheidung wichtigen Aspekte:

1. Ausmaß der lokalen Tumorinvasion
2. Lymphknotenstatus
3. Fernmetastasierung

Die 4-Phasen-Multicolour-Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) sind geeignet, die lokale Tumorausdehnung zu erfassen. Eine perivesikale Fettinvasion (T3a) kann jedoch im Gegensatz zu einer makroskopischen Ausdehnung (T3b) nicht beurteilt werden.

Sensitivität und Spezifität beider Verfahren in der Lymphknotenbeurteilung betragen 48–87 %. Eine pelvine Lymphknotenvergrößerung > 8 mm und abdominelle Lymphknotenvergrößerung > 10 mm sind als suspekt zu werten. Ein Cranio-CT und eine Knochenszintigraphie werden aufgrund der geringen Inzidenz von Hirn- und Knochen-Metastasen aktuell nur bei Beschwerden empfohlen.

Aktuell wird ein 4-Phasen-Multicolour-CT (Becken, Abdomen und Lunge) einschließlich Ablaufaufnahme als das optimale präoperative Staging empfohlen [152].

Alternativ können zusätzlich zu einem herkömmlichen CT (Abdomen/Becken) ein Infusionsurogramm und eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt werden [152].

Technik der Zystektomie

Beim Mann wird die Harnblase zusammen mit der Prostata und den Samenblasen entfernt, bei der Frau die Harnblase mit dem Uterus sowie in der Regel das Scheidendach. Eine Entfernung der Ovarien ist nicht zwingend erforderlich. Ist das Trigonum befallen, sollte die Harnröhre bei der Frau mit entfernt werden. Bei orthotopem Blasenersatz sollten bei der Frau Scheide und Harnröhre erhalten werden. Beim Mann wird heutzutage intraoperativ eine Schnellschnittun-

Tabelle 20. Tumornachsorge bei Patienten mit nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (EAU-Guidelines und IBCG-Empfehlungen) [52, 60, 46*, 53].

Risikogruppe	Tumorarten (Beispiele)	Anteil Patienten	Nachsorge
Low-risk	PUNLMP pTa LG pTa G1	50 %	Zystoskopie nach 3 Monaten; wenn diese unauffällig: Zystoskopie nach 9 Monaten; wenn diese unauffällig: Zystoskopie jährlich für 5 Jahre Bei unauffälliger Nachsorge eines singulären pTaG1 Tumors kann diese nach 5 Jahren beendet werden*
Intermediate-risk	pTa G2	35 %	Zystoskopie nach 3 Monaten; wenn diese unauffällig: Nach individuellen Gegebenheiten des Patienten (Schema zwischen low- und high-risk Patienten)
High-risk	pTa HG pT1, pTxG3 pTis	15 %	Zystoskopie nach 3 Monaten; wenn diese unauffällig: Jahre 1–2: Zystoskopie alle 3 Monate Jahr 3: Zystoskopie alle 4 Monate Jahre 4–5: Zystoskopie alle 6 Monate Danach: Zystoskopie 1x/Jahr AUG/CT-Urographie: 1x/Jahr Dauer der Nachsorge: lebenslang

tersuchung am prostatischen Absetzungsrand durchgeführt. Sollte dieser befallen sein, ist eine Nachresektion bzw. Urethektomie erforderlich. Eine präoperative Biopsie aus der prostatischen Harnröhre wird in vielen Zentren nicht mehr durchgeführt.

In einigen Zentren wird mittlerweile die radikale Zystektomie sowohl beim Mann als auch bei der Frau laparoskopisch (klassisch, hand- oder robotorassistiert) durchgeführt. Die aktuelle Datenlage erlaubt derzeit noch keine abschließende Beurteilung bezüglich der Morbidität, Mortalität und onkologischen Prognose [158, 159].

Inwiefern eine sexualitätserhaltende Prostata- bzw. Samenblasen-sparende Zystektomie zukünftig selektionierten Männern empfohlen werden kann, muss in Abhängigkeit der ausstehenden onkologischen Langzeitdaten der bislang publizierten Initialserien noch abgewartet werden und ist derzeit als experimentell zu werten [153, 160]. In einer Meta-Analyse von 13 Studien zu dieser Operationstechnik wurde eine ungewöhnlich hohe Rate an Fernmetastasen nachgewiesen. Möglicherweise ist die Manipulation an der Prostata mit konsekutiver Einschwemmung ein Grund für diese Beobachtung [161].

Eine partielle Zystektomie stellt aufgrund des häufig multifokalen und rezidivierenden Tumorwachstums heutzutage nur noch eine seltene Indikation dar (Urachustumor, nicht resektabler Divertikeltumor).

Indikationen zur Zystektomie

1. T2–T4, N0–X
2. High-grade Karzinome, die die Submukosa infiltrieren (früher pT1, G3; primär oder nach BCG-Therapieversagen)
3. Nichtinvasive Tumoren, bei denen transurethrale Maßnahmen nicht mehr ausreichen, den Tumor zu kontrollieren.
4. Konservativ nicht beherrschbare Blutungen oder Funktionseinschränkungen nach vorausgegangener Therapie (z. B. Schrumpfblase)

Die Entscheidung zur Zystektomie sollte nicht unnötig verzögert werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass diejenigen Patienten, bei denen die therapeutische Entscheidung erst nach 12 Wochen getroffen wurde, eine schlechtere Überlebensrate aufwiesen [162, 163].

Auch ein höheres Lebensalter stellt heutzutage per se keine Kontraindikation gegen eine radikale Zystektomie dar, wohingegen Patienten mit einer ausgeprägten Komorbidität nur unter Vorbehalt einem operativen Verfahren zugeführt werden sollten (ASA-Status > 3) [164].

Kontrovers ist weiterhin die Diskussion bezüglich der Indikation zur Zystektomie beim in die Submukosa infiltrierenden high-grade Karzinom (früher T1, G3). Aufgrund eines Under-Stagings im Rahmen der TURB von ≥ 30 % erscheint eine primäre Zystektomie insbesondere bei folgenden begleitenden Risikofaktoren indiziert:

- Multifokalität
- Begleitendes CIS
- Tumorlokalisation am Blasendach und der Hinterwand
- Stromainvasiver Residualtumor in der Nachresektion

Molekulare Marker (z. B. p53-Überexpression) besitzen bislang im Rahmen der Entscheidungsfindung noch keinen Stellenwert [152].

Stellenwert der Lymphadenektomie
Die Häufigkeit von regionären Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem Tumorstadium. Auch wenn in der präoperativen Bildgebung keine pathologischen Lymphknotenvergrößerungen nachweisbar sind, finden sich nach einer ausgedehnten pelvinen Lymphadenektomie im Stadium T2 schon bei 17 % und im Stadium T3b bei 35 % der Fälle regionäre Lymphknotenmetastasen [155]. Zweifelsohne stellt die Lymphadenektomie die zuverlässigste Staging-Methode dar. Inwiefern ein prognostischer Einfluss besteht, ist nach wie vor ungeklärt.

Mehrere große Serien konnten zeigen, dass die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebenserwartung von Patienten mit Lymphknotenmetastasen und ausgedehnter Lymphadenektomie bei etwa 30 % liegt. Hierbei weisen Patienten, die vorwiegend Mikrometastasen in einzelnen Lymphknoten hatten und bei denen zahlreiche weitere Lymphknoten tumorfrei waren, die beste Prognose auf.

Übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass folgende Faktoren prognostisch wichtig sind [165–172]:

- Zahl der befallenen Lymphknoten
- Verhältnis befallene zu tumorfreien Lymphknoten
- Stadium des Primärtumors
- Metastasenvolumen
- Kapseldurchbruch der Lymphknotenmetastasen
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten

Bemerkenswert erscheint, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit besser ist, wenn durchschnittlich mehr als 16 Lymphknoten entfernt werden, ungeachtet, ob in diesen Lymphknoten durch den Pathologen Metastasen nachgewiesen werden oder nicht [172]. Das impliziert die Hypothese, dass der als normal diagnostizierte Lymphknoten gelegentlich Mikrometastasen enthalten kann und dass durch dessen Entfernung die Prognose des Patienten verbessert wird.

Unklar ist nach wie vor, inwiefern bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen die Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie verbessert werden kann.

Aufgrund der aktuellen Datenlage muss man daher annehmen, dass eine radikale pelvine Lymphadenektomie entlang der Iliaca-externa-Gefäße, von der Ureterkreuzung bis zum Leistenband, in der Fossa obturatoria und insbesondere entlang der Iliaca-interna-Gefäße derzeit zusätzlich zur Zystektomie die wichtigste Maßnahme ist, die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit konservativ nicht beherrschbaren Harnblasenkarzinomen substantiell zu verbessern.

Harnableitung
Die Form der Harnableitung (inkontinent oder kontinent) muss in Abhängigkeit von folgenden Faktoren entsprechend gewählt werden:

- Tumorbefund und Prognose
- Alter und Allgemeinzustand des Patienten

– Begleiterkrankungen
– Funktionszustand des oberen Harntraktes
– Präferenz des Patienten

Inkontinente Harnableitungen

Ureterokutaneostomie

Aufgrund der nicht seltenen Stomastenosen wurde die Ureterokutaneostomie (UC) in der Vergangenheit nur noch in palliativer Situation durchgeführt [173]. Aktuelle Daten weisen auf eine Renaissance dieses Verfahrens hin, das den Vorteil der nicht erforderlichen Darmanastomose hat [174].

Conduit

Das Ileumconduit oder (seltener verwendet) Colonconduit wird v. a. bei älteren Patienten, bei deutlich eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion und bei palliativer Situation eingesetzt. In bis zu 20 % der Fälle kommt es zu Stomakomplikationen (Hernien, Stenosen, Knickung) oder zu Abflussbehinderungen aus dem oberen Harntrakt mit rezidivierenden Infektionen.

Kontinente Harnableitungen

Ileumneoblase

Die Option des orthotopen Harnblasenersatzes durch eine Ileumneoblase ist ein wichtiger Faktor bei der von Arzt und Patient vorzunehmenden Abwägung der Indikation zu einer möglichst frühen Zystektomie [175]. Die Ileumneoblase ist mittlerweile die häufigste Form der Harnableitung mit Kontinenzraten von bis zu 90 % tagsüber sowie 80 % nachts nach etwa 12 Monaten [176]. In bis zu 7 % der Fälle ist mit Anastomosenstrikturen und in bis zu 15 % der Fälle mit Abflussbehinderungen aus dem oberen Harntrakt zu rechnen. Bei Frauen kommt es häufiger zu Blasenentleerungsstörungen, die einen intermittierenden Selbstkatheterismus erfordern. Die Rezidivraten am Urethrastumpf betragen 1,5–7 %. Diese Daten zeigen auch, dass die Wahl einer kontinenten Harnableitung nicht das onkologische Ergebnis kompromittiert.

Kutane, katherisierbare Harnableitungen

Wenn ein orthotoper Blasenersatz nicht möglich ist, kann ein Harnreservoir (analog der Neoblase) angelegt werden, das über ein Stoma kutan intermittierend katheterisiert wird. Die unterschiedlichen Formen der Pouch-Anlage (Ileum, Colon ascencdens, etc.) weisen gute Kontinenzraten (> 80 %) auf. Häufigste Komplikationen sind Stomastenosen (15–23 %) und insuffiziente Kontinenzmechanismen [177].

Ureterosigmoidostomie

Die Harnableitung in das Sigma mit Vergrößerung der Reservoirfunktion (z. B. Mainz-Pouch II) wird derzeit nur noch in wenigen Zentren praktiziert. Elektrolytveränderungen und Zweitkarzinome an der ureterosigmoidalen Anastomose sind die häufigsten Komplikationen bzw. Langzeitfolgen.

Spezielle Veränderungen nach Harnableitung unter Verwendung von Darmsegmenten

Unterschiedliche Veränderungen treten in Abhängigkeit vom verwendeten Darmsegment, der Oberfläche des Darmsegments, der Zeitdauer der Urinexposition und der Konzentration von Bestandteilen im Urin sowie der Nieren- und Leberfunktion auf.

Metabolische Veränderungen

Elektrolyt- und Blutgasveränderungen

Bei Verwendung von Ileum- oder Kolonsegmenten kann sich eine hyperchlorämische metabolische Azidose entwickeln, die durch alkalisierende Agentien (Bicarbonate, Zitrate) oder Chloridtransportblocker (Chlorpromazin, Nikotinsäure) gut zu behandeln ist. Aufgrund einer persistierenden Azidose kann sich eine Osteomalazie manifestieren. Weiterhin können für eine Osteomalazie eine Vitamin-D-Resistenz sowie ein exzessiver Kalziumverlust verantwortlich sein. Eine konsequente Therapie der Azidose ist daher anzuraten, um die Knochendemineralisation und eine Knochenfrakturneigung zu verhindern und schwere metabolische Entgleisungen zu vermeiden. Bereits ein Basenüberschuss (base excess) von ≤ 2,5 mmol/l sollte ausgeglichen werden. Venöse Blutgasanalysen sind zur Kontrolle ausreichend.

Vitamin-B12-Metabolismus

Die Resorption von Vitamin B12 erfolgt ausschließlich in den distalen Abschnitten des Ileums, falls der intrinsische Faktor des Magens

vorhanden ist. Bei einem Vitamin-B12-Depot in der Leber von normalerweise 1–5 mg und einem täglichen Minimalbedarf von 2,5 g ist über viele Monate bis Jahre auch nach Resektion des terminalen Ileums mit keinem Vitamin-B12-Mangel zu rechnen. Ein Vitamin-B12-Mangel führt jedoch zu progressiver, irreversibler Demyelinisierung peripherer Nerven, des Rückenmarks sowie des Cerebrums, ferner zu megaloblastärer Anämie, Anorexie und Gewichtsverlust. Nach Resektion oder Schädigung (z. B. Radiatio) des terminalen Ileums ist daher eine rechtzeitige Vitamin-B12-Substitution einzuleiten. Da die Entleerung der Vitamin-B12-Speicher 3–5 Jahre in Anspruch nimmt, sind metabolische Nachuntersuchungen längerfristig erforderlich und erst ab dem dritten Jahr indiziert [178].

Diarrhoe und Gallensäureverlustsyndrom
Die Ausschaltung der Ileozökalregion einschließlich der Bauhin'schen Klappe kann zu sekretorisch-osmotischer Diarrhoe führen. 30 % der Patienten mit Mainz-Pouch beklagten eine „leichte" Diarrhoe, die bei 10 % mit Cholestyramin behandelt wird. Verlust von bedeutsamen Anteilen des Ileums kann zum Gallensäureverlustsyndrom sowie zu einer Reihe weiterer Ernährungsprobleme führen [178].

Inzidenz von Harnsteinen
Harnsteine entwickeln sich bei bis zu 10 % der Patienten, je nach verwendetem Darmsegment [177]. Zur Prophylaxe einer Harnsteinbildung sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine geeignete antibiotische Therapie vor allem von ureasebildenden Keimen, die Vermeidung von Speisen mit hohem Oxalatgehalt, die Zufuhr von Kalzium, eine fettarme Diät (reduziert Kalziumverseifung), Cholestyramin (adsorbiert Gallensäuren) und die Alkalisierung des Urins mit Citraten zu empfehlen.

Karzinomentwicklung
Die höchste Inzidenz von Karzinomen wurde beobachtet, wenn Urothel an Kolonschleimhaut anastomosiert wurde und beide Epithelien mit Stuhl in Berührung kommen [178]. Vereinzelt entwickelten sich Karzinome auch an Ileumsegmenten, die zur Harnblasenaugmentation verwendet wurden [180]. Routinemäßige Koloskopien nach Ureterosigmoidostomien werden ab dem 3. postoperativen Jahr empfohlen. Genaue Daten zur langfristigen Karzinomentwicklung in Darmsegmenten, die ohne Stuhlkontakt zur Harnableitung verwendet werden, liegen noch nicht vor. Endoskopische Kontrollen ab dem 3. postoperativen Jahr scheinen ratsam zu sein.

Morbidität und Mortalität
In einer großen Serie von mehr als 1000 konsekutiven Patienten zeigte sich eine perioperative Mortalität von 3 % bei einer Morbidität von 28 % innerhalb der ersten 3 Monate. Die Spätmorbidität ist abhängig von der Art der Harnableitung [156].

Prognose
In der eben zitierten Serie fand sich ein rezidivfreies bzw. tumorspezifisches Überleben von 68 % bzw. 66 % nach 5 Jahren und von 60 % bzw. 43 % nach 10 Jahren [156]. Patienten mit positivem Lymphknoten-Befund wiesen in Abhängigkeit vom N-Status eine deutlich schlechtere Prognose auf, mit allerdings noch rezidivfreien bzw. tumorspezifischen Überlebensraten von 27,7 % bzw. 20,9 %. Bei organbegrenzten Tumorstadien ist die Prognose wesentlich günstiger [181]. Es zeigt sich, dass das Tumorstadium und der Lymphknotenstatus derzeit die einzigen relevanten prognostischen Faktoren sind [155].

Lokalrezidive im kleinen Becken sind nach Zystektomie, in Abhängigkeit vom histopathologischen Stadium, in 5–15 % der Fälle zu erwarten und treten in der Regel innerhalb der ersten 2 Jahre auf. Sie sind prognostisch extrem ungünstig einzuschätzen mit einer mittleren Überlebensdauer von 4–8 Monaten. Eine Chemo- und/oder Radiotherapie verbessert meist nicht die Prognose, aber die Lebensqualität [152].

Fernmetastasen treten nach Zystektomie in bis zu 50 % der Fälle auf, ebenfalls in Abhängigkeit vom histopathologischen Stadium. Hauptlokalisationen sind Lunge, Leber und Knochen.

Rezidive im oberen Harntrakt sind in 2–7 % der Fälle beschrieben, eine Nephroureterektomie bessert hier die Prognose.

Rezidive am Urethrastumpf treten in bis zu 10 % der Fälle auf. Stromainvasion der Prostata bzw. Trigonuminfiltration bei Frauen sind hierfür die entsprechenden Risikofaktoren. Zytologische Untersuchungen von Urin oder Spülflüssigkeit verbessern die Prognose nicht und werden

vor diesem Hintergrund aktuell sehr kritisch bewertet [152].

Nachsorge
Die aktuellen EAU-Guidelines [152] empfehlen erstmals eine risikoadaptierte individuelle Nachsorge. Eine routinemäßige Knochenszintigraphie ist obsolet; diese Untersuchung ist nur bei Beschwerden indiziert. Trotzdem erscheint ein standardisiertes Vorgehen innerhalb der ersten 5 Jahre sinnvoll und ist Tabelle 21 zu entnehmen:

Strahlentherapie von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen

(F. Zimmermann)

Auch wenn bei der Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms die Zystektomie mit entsprechender Harnableitung weltweit nach wie vor den Standard darstellt, sind in den letzten Jahren multimodale Therapiekonzepte zunehmend in den Mittelpunkt gerückt. Leider existieren bislang keine Studien, die direkt vergleichen zwischen der radikalen Zystektomie und einer perkutanen Strahlentherapie oder einer simultanen Radiochemotherapie. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, die Entscheidung für eine kurative Therapie interdisziplinär abzustimmen.

Radiotherapie und multimodale Therapieansätze
Die Strahlenbehandlung kann beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom mit dem Ziel einer dauerhaften Heilung bei gleichzeitigem Funktionserhalt des Organs durchgeführt werden. Eine sorgfältige Therapieplanung ist für den Therapieerfolg entscheidend: die präzise Wahl des Zielvolumens und der Bestrahlungstechnik sowie der Einsatz einer computerbasierten Bestrahlungsplanung mit individuellen Absorbern sind dabei ebenso zu fordern wie die engmaschige interdisziplinäre Nachsorge und der Einschluss einer Salvage-Zystektomie bei Tumorrezidiv oder seltenen schweren Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung.

Alleinige Radiotherapie
Die alleinige Strahlentherapie wird derzeit vor allem bei Kontraindikationen für radikale chirurgische Verfahren bzw. für eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. Hierzu zählen ein höheres Alter des Patienten (> 75 Jahre), ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index (KI) < 70) und schwerwiegende Begleiterkrankungen. Hingegen besteht eine relative Kontraindikation für die Radiotherapie bei stark eingeschränkter Kapazität der Harnblase, rezidivierenden Harnwegsinfekten, schwerwiegenden entzündlichen Erkrankungen

Tabelle 21. Tumornachsorge nach radikaler Zystektomie bzw. Radiotherapie bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom.

Untersuchung	Zeitintervall (Monate)		
	1.–2. Jahr	3.–5. Jahr	lebenslang
Anamnese, körperliche Untersuchung	3	6	12
Sonographie	3	6	12
Röntgen (Thorax), CT/MRT (Abdomen und Becken, ggf. auch Thorax)	6	6	*
Infusionsurogramm	12	12	12
Urethroskopie, Zytologie	12	12	*
Routinelabor, Blutgasanalyse	3	6	12
Vitamin B12/Folsäure	–	12#	12
Endoskopie (Darmsegmente im Harntrakt)	–	12#	12
Zystoskopie (nach RT oder RCT)	3	6	12

* symptomorientiert; # ab 4. Jahr
CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; RT: Radiotherapie; RCT: Radio-/Chemo-Kombinationstherapie

des Gastrointestinaltraktes (z. B. akute Colitis ulcerosa) oder früheren operativen Eingriffen des Becken- und Bauchraumes, die zu Darmadhäsionen geführt haben.

Die Radiotherapie erfolgt zumeist in Form einer konventionell fraktionierten perkutanen Strahlenbehandlung bis zu Gesamtdosen von mindestens 54 Gy, besser 60–68 Gy. Dabei werden die pelvinen Lymphbahnen bis 40–45 Gy in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen, da ein zumindest subklinischer Befall bei den fortgeschrittenen Tumoren wahrscheinlich ist. Aus den bisherigen klinischen Studien geht hervor, dass eine Dosiseskalation sinnvoll ist und zu besserer lokaler Tumorkontrolle und längerem krankheitsfreien Überleben führt. Im Gegensatz dazu ist der Effekt einer modifizierten Fraktionierung ungeklärt. Randomisierte Studien konnten bislang lediglich einen signifikanten Vorteil einer hyperfraktionierten, nicht jedoch einer akzelerierten Radiotherapie gegenüber einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie für das Gesamtüberleben nach 5 und nach 10 Jahren zeigen. Unklar ist jedoch, ob die Ursache in der Wahl der Fraktionierung oder in einer Modifikation der Gesamtdosis lag. Im Rahmen des hyperfraktionierten Protokolls wurde die Gesamtdosis um 20 Gy erhöht. Die akzelerierte Radiotherapie führte zu einer erhöhten akuten intestinalen Toxizität, so dass derzeit konventionell fraktionierte Radiotherapien als Standardtherapie empfohlen werden, wenn operative Verfahren oder eine simultane Radiochemotherapie nicht möglich sind [182, 183].

Mit einer hochdosierten Radiotherapie (Gesamtdosis mindestens 60 Gy) werden komplette Remissionen bei etwa 50 % der Patienten, eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle von durchschnittlich 35 % und ein krankheitsspezifisches Überleben nach 5 Jahren von etwa 50 % erreicht (für T2-Tumoren: 30–65 %; für T3-Tumoren: 20–40 %; für T4-Tumoren: < 20 %) [184, 185]. Unter teilweisem Einschluss einer Zystektomie bei Lokalrezidiven werden 5-Jahres-Überlebensraten von 25–59 % für T2- und von 10–38 % für T3-Tumoren erreicht. In einem randomisierten Vergleich mit einer präoperativen Strahlentherapie gefolgt von einer radikalen Zystektomie schnitt die alleinige Strahlentherapie signifikant schlechter ab.

Die Nebenwirkungen sind aufgrund der Unterschreitung der Toleranzdosen umliegender Organe gering. Eine prophylaktische supportive Therapie ist daher nicht erforderlich. Im Vordergrund stehen Diarrhoe und Übelkeit, die medikamentös gut beherrschbar sind. Die Radiotherapie wird daher in der Regel ambulant angeboten.

Bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand (KI < 50) und mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden (T4 oder große Lymphome) kann auch eine hypofraktionierte Strahlenbehandlung durchgeführt werden, mit der ein guter palliativer Effekt erzielt werden kann [186]. Innerhalb von 14 Tagen kann die Therapie abgeschlossen werden, bei der 35 Gy in 10 Fraktionen appliziert werden. Es können mediane Überlebensraten von etwa 10 Monaten und ein 2-Jahres-Überleben von etwa 20 % erzielt werden.

Kombinierte Radiochemotherapie (RCT)
Die kombinierte Radiochemotherapie wird beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom mit dem Ziel eines funktionstüchtigen Organerhaltes der Harnblase durchgeführt [187]. Meistens wird mit einer tiefen transurethralen Resektion (TUR) des Blasentumors begonnen, die im Rahmen der diagnostischen Abklärung des Tumorstadiums auch das Ziel einer möglichst weitgehenden Tumorreduktion verfolgt und gegegebenfalls durch eine zweite tiefe Nachresektion ergänzt wird. Die Ausdehnung der Resektion hat prognostische Relevanz für das langfristige Ergebnis der nachfolgenden RCT: nach radikaler Resektion wird mit der folgenden RCT in über 90 % der Fälle eine komplette Remission erzielt gegenüber lediglich etwa 40 % bei makroskopischem Tumorrest nach TUR [188].

Maximal 8 Wochen nach TUR erfolgt eine perkutane konventionell fraktionierte Radiotherapie (5 x 1,8 Gy pro Woche) des Beckens bis zu Gesamtdosen von 45–50 Gy mit anschließendem Dosisboost auf den Primärtumor und bildgebend auffällige lokoregionäre Lymphknoten (Gesamtdosis 54–66,4 Gy je nach Schonung der umgebenden Risikostrukturen) [188–190]. Die Chemotherapie ist zumeist platinbasiert, da hierzu die verlässlichsten klinischen Daten vorliegen, synergistische Tumoreffekte diskutiert

werden und sich das Nebenwirkungsspektrum von dem der Strahlentherapie partiell unterscheidet [190, 191]. Zwei Zyklen simultan zur Strahlentherapie werden empfohlen (z. B. je 20–25 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1–5 der 1. und 5. Woche der Radiotherapie oder 1 x 35–40 mg/m^2 jede Woche während der Strahlentherapie; alternativ z. B. Paclitaxel oder Vinblastin) [188, 190]. Ob eine zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil (5-FU) sinnvoll ist, kann derzeit nicht zuverlässig beantwortet werden. Die Chemotherapie sollte aufgrund der besseren Wirksamkeit simultan zur Strahlentherapie vorgenommen werden, obwohl hierzu bislang nur eine randomisierte Studie publiziert wurde, die lediglich eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, aber nicht des Überlebens erbrachte [192]. Eine durch die simultane RCT bedingte Zunahme der Nebenwirkungen (zu den gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen der Radiotherapie kommen hämatologische der Chemotherapie hinzu) kann durch eine optimale supportive Therapie weitestgehend abgefangen werden. Eine stationäre Betreuung vor allem älterer Patienten ist empfehlenswert. Der Stellenwert einer der Radiochemotherapie vorangeschalteten Chemotherapie ist bislang nur in einzelnen Studien geprüft worden, so dass diese Therapie außerhalb von Studien nicht empfohlen wird [190].

Mit den genannten Schemata der simultanen Radiochemotherapie sind hohe Remissionsraten von bis zu 90 % und lokale Tumorkontrollen von etwa 80 % nach 5 Jahren bei T2–3-Tumoren erzielbar. Bei etwa 30 % der Patienten kommt es zu einem Lokalrezidiv, das dann bei etwa der Hälfte der Patienten auch dauerhaft erfolgreich mittels Zystektomie behandelt werden kann.

Trotz einer erhöhten Morbidität der Zystektomie aufgrund der vorangegangenen RCT wird mit diesem sequentiellen Vorgehen (RCT-Beginn, Salvage-Zystektomie bei Lokalrezidiv) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37–54 % für die Gesamtgruppe inklusive Zystektomie und ein 5-Jahres-Überleben mit funktionstüchtigem Blasenerhalt von etwa 30–46 % auch bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT3 cN+) erreicht. Nach 10 Jahren liegen die Überlebensraten bei 32–36 % (insgesamt) und das krankheitsspezifische Überleben bei etwa 50 %. Das krankheitsfreie Überleben bei gleichzeitig funktionstüchtiger Harnblase liegt zwischen 27 % und 45 % [188, 192]. Die Mortalität ist bei der Salvage-Operation erhöht (bis zu 8,8 % 30-Tage-Mortalität), für die Gesamtgruppe der bestrahlten Patienten jedoch gering und gegenüber der bei alleiniger Operation (etwa 3 % 3-Monats-Mortalität) nicht signifikant erhöht.

Eine Salvage-Zystektomie wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (Blasenschrumpfung, Fistelbildung) ist bei etwa 2 % der Patienten, eine chirurgische Intervention bei Darmstenose bei 1,5 % erforderlich. Eine reduzierte Blasenkapazität (100–200 ml) ist bei 3 % der Patienten zu erwarten, Pollakisurie und Nykturie bei 10 %, Dysurie bei 8 %, moderate Diarrhoe (CTC I–II°) bei 5 % und leichte Proktitis (CTC II–III°) bei 2 % [184].

Der Stellenwert einer primären Radiochemotherapie wurde bislang nicht in randomisierten Studien überprüft. Vor allem vergleichende Untersuchungen zur Lebensqualität fehlen [190], so dass die Entscheidung zur radikalen Zystektomie oder simultanen Radiochemotherapie am ehesten interdisziplinär zwischen allen beteiligten onkologischen Disziplinen entschieden und dem Patienten das individuell beste Konzept angeboten werden sollte.

Urothelkarzinome des oberen Harntraktes

(M. Autenrieth, U. Treiber, J. E. Gschwend)

Epidemiologie

Urothelkarzinome des oberen Harntraktes sind selten, sie machen lediglich 5–6 % aller urothelialen Tumoren aus. In etwa 25 % der Fälle befinden sich die Tumoren im Bereich der Ureteren, die übrigen 75 % entstehen im Nierenbeckenkelchsystem [193].

Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr, eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr ist sehr selten [194].

Zwischen 30 % und 75 % der Tumoren sind primär oder sekundär aus Blasentumoren entstan-

den [195]. In den letzten 30 Jahren blieb die Inzidenz von Nierenbeckenkelchtumoren gleich, während sie bei Harnleitertumoren leicht anstieg [196].

Ätiologie

Die Risikofaktoren, die zu einem Urothelkarzinom des oberen Harntraktes führen können, unterscheiden sich nicht von denen des Urothelkarzinoms der Harnblase. So sind u. a. Nikotinabusus, Analgetikaabusus, Cyclophosphamid, aromatische Amine, chronische Harnwegsinfektionen und Harnsteine bekannte Risikofaktoren [197, 198].

Klassifikation

Die von der UICC empfohlene TNM-Klassifikation der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts ist in Tabelle 22 dargestellt.

Die WHO-Klassifizierung von 1973 wurde 2004 umfassend revidiert, wodurch es hinsichtlich Therapie und Prognose zunehmend schwierig wird, die bisherige mit der aktuellen Literatur zu vergleichen (Tabelle 23).

Symptomatik

Leitsymptom ist die schmerzlose Mikro-/Makrohämaturie (in etwa 75 % der Fälle) analog zum Urothelkarzinom der Harnblase. In drei von zehn Fällen treten Flankenschmerzen auf [200].

Diagnostik

Ausscheidungsurogramm (AUG)
Das Ausscheidungsurogramm ist unverändert der Goldstandard in der Diagnostik eines Tumors im oberen Harntrakt. Eine Kontrastmittelaussparung kommt in 50–70 % der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes vor. In 10–30 % der Fälle kommt es zur Darstellung einer Harnstauungsniere oder stummen Niere, was meist mit einer invasiven Tumorerkrankung assoziiert ist [120].

Retrograde Ureteropyelographie (RUG)
Eine retrograde Ureteropyelographie kann bei weiterhin unklaren Befunden mit einer Sensitivität von 75 % als zusätzliches bildgebendes Verfahren dienen [201]. Ferner kann dabei eine Urinzytologie entnommen werden.

Computertomographie (CT)
Die Computertomographie ist einerseits zum präoperativen Staging und zur Unterscheidung von Urothelkarzinomen von Nierenzellkarzinomen sinnvoll, kann wichtige Informationen über Tumorinvasion, Fernmetastasierung und Lymphknotenmetastasen geben.

Andererseits hat sich die Qualität der CT in den letzten Jahren rasant verbessert. So stellt die zwei- und dreidimensionale Mehrschicht-CT-Urographie (MSCTU) den Einsatz des AUG zur Beurteilung vieler Harnwegserkrankungen zunehmend in Frage. Sie ist in der Beurteilung von renalen Raumforderungen dem AUG in Sensitivität und Spezifität bereits deutlich überlegen und zeigt bei der detaillierten und subtilen Abgrenzbarkeit des Nierenbeckenkelchsystems und der Ureteren ebenfalls vielversprechende Ergebnisse. Hauptnachteil der MSCTU ist die damit verbundene Strahlenexposition [202, 203].

Zystoskopie
Aufgrund der hohen Inzidenz von gleichzeitig auftretenden Blasentumoren gehört die Zystoskopie mit zur diagnostischen Abklärung. Die Wahrscheinlichkeit, synchron zum Harnblasenkarzinom einen Tumor des oberen Harntraktes vorzufinden, ist allerdings mit 0,3–2,6 % nur sehr gering [200, 201, 204, 205].

Urinzytologie
Die Urinzytologie weist für Urothelkarzinome des oberen Harntrakts bei geringer Sensitivität (bis 50 %) eine sehr hohe Spezifität auf (bis 100 %) und korreliert mit dem Tumorgrading (je niedriger die Differenzierung, desto höher die Sensitivität der Zytologie). Zur Detektion eines Carcinoma in situ ist sie deshalb sehr gut geeignet [201].

Ureterorenoskopie
Die starre oder flexible Ureterorenoskopie kann die Verdachtsdiagnose eines Tumors im Bereich des oberen Harntraktes bestätigen und die Tumorausdehnung feststellen und ermöglicht eine

Tabelle 22. UICC-TNM-Klassifikation der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts von 2002 [149].

T = Lokale Ausdehnung des Primärtumors	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Gewebe
T2	Tumor infiltriert die Muskularis
T3	Nierenbecken: Tumor infiltriert peripelvines Fettgewebe oder Nierenparenchym Ureter: Tumor infiltriert periureterales Fettgewebe
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder infiltriert transrenal das perirenale Fettgewebe
N = Lymphknotenbefall	
Nx	Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall eines Lymphknotens von ≤ 2 cm im größten Durchmesser
N2	Befall eines Lymphknotens von 2–5 cm oder mehrerer Lymphknoten ≤ 5 cm im größten Durchmesser
N3	Befall eines Lymphknotens > 5 cm im größten Durchmesser
M = Fernmetastasen	
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
G = Histologische Differenzierung	
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 23. Gegenüberstellung der WHO-Klassifikationen der Nierenbecken- und Harnleitertumoren von 1973 und 2004 [199].

WHO 1973	WHO 2004 [9]
Mittlere Dysplasie	Intraurotheliale Low-grade-Neoplasie
Mittlere Dysplasie	Intraurotheliale High-grade-Neoplasie (Cis)
Schwere Dysplasie	
Carcinoma in situ	
Papillom	Papillom
Grad I	Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedriger maligner Potenz (PUNLMP)
Grad I Grad II	Nichtinvasives papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom (LGPUC)
Grad II Grad III	Nichtinvasives papilläres urotheliales High-grade-Karzinom (HGPUC)

histologische Sicherung. Die Sensitivität liegt bei 80 %, die Spezifität bei 60 % [201, 206, 207].

Therapie

Nephroureterektomie
Die Nephroureterektomie mit Resektion einer Blasenmanschette um das Ureterostium ist unverändert die Standardtherapie für Tumoren des oberen Harntraktes. Neben dem offen-chirurgischen Vorgehen etabliert sich zunehmend auch die laparoskopische Nephroureterektomie [208–210].

Rationale der Nephroureterektomie sind [193, 1207, 211, 212]:

- Hohe Rezidivrate von 16–58 % im verbleibenden Ureter bei Harnleiterteilresektion
- Multilokale Tumormanifestation von 15–44 % auf der betroffenen Seite
- Geringes Risiko einer bilateralen Tumormanifestation von 2–5 %

Nierenerhaltende offen-chirurgische Therapie
Selbst bei ausgedehnten Tumoren des unteren Harnleiterdrittels kann auch eine nierenerhaltende Therapie durchgeführt werden. Für Tumoren des proximalen Harnleiters besteht die Schwierigkeit in der Überbrückung des resezierten Harnleitersegments. Hier muss eventuell ein Dünndarmsegment zwischengeschaltet werden. Die Überlebensraten sind bei entsprechend geeigneten Patienten ähnlich hoch wie bei der radikalen Operation [213, 214].

Endourologie
Die technischen Innovationen in der Endourologie lassen zunehmend ureterorenoskopische und perkutane Behandlungsmöglichkeiten zu. Hier ist insbesondere die endourologische Laserablation (Holmium: YAG- oder Neodymium: YAG-Laser) zu nennen. Leider sind die Fallzahlen dafür noch klein, die veröffentlichten Ergebnisse scheinen jedoch vielversprechend zu sein [215, 216].

Die Rezidivraten sind bei endourologischem Vorgehen relativ hoch und liegen zwischen 23 % und 54 %. Indikation der intraluminalen Therapie sind Low-grade- und Low-stage-Tumoren, d. h. keine hochmalignen Zellen in der Urinzytologie und keine fortgeschrittenen Tumoren in der Computertomographie bzw. Füllungsdefekte ohne komplette Obstruktion im AUG.

Auch wenn bezüglich der Progression nur wenige Langzeit-Follow-up-Daten vorliegen, beträgt die krankheitsspezifische Mortalität lediglich 11–18 % [201, 217–219].

Lokale Chemo-/Immuntherapie
Die bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen etablierte und erfolgreiche Chemo-/BCG-Instillationstherapie verspricht, auch bei Tumoren des oberen Harntraktes erfolgreich zu sein.

Eine Chemo-/BCG-Instillationstherapie kann über eine Nephrostomie oder durch retrograde Benetzung bei liegendem Urethra- und Doppel-J-Katheter instilliert werden. Der Durchmesser des verwendeten Doppel-J-Katheters sollte nicht größer als 5 Charr. sein, um eine Benetzung des Harnleiters entlang des Katheters zu ermöglichen. Die Instillation/Perfusion erfolgt meist über 1–2 Stunden in 6 wöchentlichen Applikationen. Meist wird ein 6-wöchiger Zyklus durchgeführt, manchmal sind jedoch auch zwei oder mehr Zyklen notwendig [134, 135, 220, 221].

Die Tabelle 24 fasst Ergebnisse der Therapie eines Cis des oberen Harntraktes von 66 Patienten mit BCG zusammen [130–135]. Bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 34 Monaten (4–137 Monate) wurde bei 75 % der Patienten eine komplette Remission (negative Zytologie) erreicht.

Die Dauer der rezidivfreien Zeit wurde in einer Zusammenfassung von Nishino et al. bei 41 Patienten von 7 Autoren mit 22 Monaten (9–65 Monate) angegeben [132]. In dieser Zusammenfassung wurden als wesentliche Nebenwirkungen Fieber und irritative Blasensymptome bei je 50 % der Patienten beobachtet. Dabei verursachte die antegrade Applikation bei 93 % der Patienten Nebenwirkungen, während diese bei retrograder Anwendung nur bei 63 % der Patienten auftraten.

Strahlentherapie
Eine Indikation kann zur lokalen Kontrolle bei High-grade- oder High-stage-Läsionen bestehen. Eine Kombination mit dem Chemotherapeutikum Cisplatin scheint das krankheitsspezi-

fische Überleben bei adjuvanter Intention zu verbessern [211, 212, 222].

Chemotherapie
Die Chemotherapieprotokolle sind mit denen des metastasierten Urothelkarzinoms der Blase identisch. Indikation zur systemischen Chemotherapie ist eine systemische Tumorerkrankung. Bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren oder lymphovaskulärer Tumorinvasion ist eine systemische Chemotherapie zu erwägen [207, 223, 224].

Prognosefaktoren

Die 5-Jahres-Überlebensraten sind vom Tumorstadium abhängig:

Ta-Tumoren: 100 %

T1-Tumoren: 91,7 %

T2-Tumoren: 72,6 %

T3-Tumoren: 40,5 %

T4-Tumoren: Medianes Überleben 6 Monate

Die Rezidivrate nach Nephroureterektomie ist mit 40 % deutlich geringer als bei einer organerhaltenden Therapie mit 70 %. Ebenso ist die Überlebensrate signifikant höher. Eine organerhaltende Therapie sollte deswegen nur bei Low-grade- und Low-stage-Tumoren durchgeführt werden. Ein unabhängiger Prognosemarker ist die lymphovaskuläre Invasion des Tumors [193, 196, 211, 212, 225–227].

Nachsorge

Die empfohlenen Nachsorgemaßnahmen und Zeitintervalle bei Karzinomen des oberen Harntrakts in Abhängigkeit von Tumorstadium und vorausgegangener Therapie sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Röntgen-Thorax, CT-Abdomen/Becken und Skelettszintigramm sind nur sinnvoll, wenn eine Symptomatik vorliegt [223].

Systemische Chemotherapie des Urothelkarzinoms

(M. Retz, J. Lehmann, J. E. Gschwend)

Zusammenfassung

Über die Wirksamkeit systemischer Chemotherapeutika zur Behandlung des Urothelkarzinoms wird seit mehr als 30 Jahren berichtet. Mit der Kombination verschiedener Substanzen wurde ab Mitte der 1980er Jahre eine potentielle Heilbarkeit auch fortgeschrittener Erkrankungsstadien bei dieser Tumorentität postuliert, was seither in eine Serie von Phase-III-Studien zur systemischen Kombinationstherapie bei dieser Entität mündete (siehe Tabelle 26). Diese Übersicht stellt die Ergebnisse aus den Indikationsbereichen palliative systemische Chemotherapie des fortgeschrittenen metastasierten Urothelkarzinoms, sowie neoadjuvante und adjuvante systemische Kombinations-Chemotherapie des muskelinvasiven bzw. lokal fortgeschrittenen resektablen Harnblasenkarzinoms zusammen.

Tabelle 24. Ergebnisse der Therapie von Cis des oberen Harntraktes mit BCG.

Autor	Jahr	Patienten (n)	Komplette Remission (CR) (%)	Nachsorge (Monate)
Sharpe [130]	1993	11	73	36
Yokogi [131]	1996	5	60	10–46
Nishino [132]	2000	6	100	22 (9–38)
Nonomura [133]	2000	11	82	20 (4–41)
Okubo [134]	2001	11	50	49 (18–82)
Thalmann [135]	2002	22	86	42 (8–137)
		66	75	34

Tabelle 25. Nachsorge bei Karzinomen des oberen Harntrakts.

Status	Zeitintervalle	Maßnahmen
Nach organerhaltender Therapie	Nach 1, 3 und 6 Monaten, dann 1.–5. Jahr 1 pro Jahr	AUG Urinzytologie
	Nach 3 und 12 Monaten, dann 2.–5. Jahr 1 pro Jahr Ausnahme Carcinoma in situ: 1.–2. Jahr alle 3 Monate, dann 3.–5. Jahr alle 6 Monate, ab dem 6. Jahr 1 pro Jahr	Zystoskopie Ureterorenoskopie des betroffenen Harnleiters Urinzytologie aus Blase und Harnleiter
	Bei Symptomatik	Röntgen-Thorax CT-Abdomen/Becken Skelettszintigramm
Nach Nephroureterektomie	Nach 3 Monaten, dann 1.–5. Jahr 1 pro Jahr	Zystoskopie
	Ta- bis T1-Tumoren: bei Symptomatik ≥ T2-Tumoren: 1.–2. Jahr alle 6 Monate, ab dem 3. Jahr 1 pro Jahr	Röntgen-Thorax CT-Abdomen/Becken Skelettszintigramm

Entwicklung der systemischen Chemotherapie für das Urothelkarzinom

Die mediane Überlebenszeit beträgt beim unbehandelten metastasierten Urothelkarzinom weniger als 6 Monate. Obwohl seit mehr als 30 Jahren zahlreiche Kombinationstherapien geprüft wurden, konnte bisher keines der Schemata einen Anspruch auf langfristige Heilung erfüllen. Seit Mitte der 1980er Jahre wird in Phase-III-Studien die systemische Kombinationstherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms im Hinblick auf Verträglichkeit, Reduktion des Tumorvolumens und Verlängerung der Überlebenszeit untersucht.

Im Jahr 1985 berichteten Sternberg et al. vom Memorial Sloane Kettering Cancer Center erstmals über Ergebnisse der MVAC-Polychemotherapie (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) bei 25 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom [228]. Die Gesamtansprechrate lag in dieser Untersuchung bei über 70 % (17 von 24 Patienten) mit einer Rate kompletter Remissionen von 50 % (12 von 24 Patienten). Mit dieser Publikation wurde plötzlich die Hoffnung auf eine dauerhafte Heilbarkeit des metastasierten Urothelkarzinoms geweckt, unabhängig vom Tumorstadium und der Metastasenlokalisation. Es wurde aber deutlich, dass ein Behandlungserfolg nur unter Inkaufnahme ausgeprägter Toxizitäten zu erreichen war: In der initialen Phase-II-Studie von Sternberg traten letztlich vier Fälle mit therapiebedingter Sepsis auf, durch die ein Patient verstarb. Eine therapiebedingte Todesrate von bis zu 4 % unter MVAC-Kombinationstherapie wurde im Verlauf weiterer Studien bestätigt [229, 230].

MVAC oder die in Deutschland häufig verwendete Kombination MVEC, bei der Epirubicin das kardiotoxische Anthrazyklin Adriamycin ersetzt, wurden in der Folgezeit relativ unkritisch und meist außerhalb kontrollierter Studien in verschiedenen Indikationen und Patientenkollektiven eingesetzt. Im Rahmen von prospektiven Untersuchungen hingegen wurde in nordamerikanischen Phase-III-Studien das MVAC-Schema zum einen mit der CISCA-Kombination (Cisplatin, Cyclophosphamid und

Tabelle 26. Urothelkarzinom des oberen Harntraktes.

	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6.–x Jahr
Nach Nephroureterektomie:						
pTa- bis pT1-Tumoren						
Zystoskopie	4 x	1 x	1 x	1 x	1 x	–
Röntgen-Thorax, CT-Abd./-Becken, Skelettszintigraphie	Bei Symptomatik					
≥ pT2-Tumoren						
Zystoskopie	4 x	1 x	1 x	1 x	1 x	–
Röntgen-Thorax, CT-Abd./-Becken	2 x	2 x	1 x	1 x	1 x	–
Nach organerhaltender Therapie*:						
AUG, Urinzytologie	1, 3, 6 Mo	1 x	1 x	1 x	1 x	–
Zystoskopie, URS des betr. HL, Urinzytologie Blase u. HL	3, 12 Mo	1 x	1 x	1 x	1 x	–
Rö-Thorax, CT-Abd./-Becken, Skelettszintigraphie	Bei Symptomatik					

* Harnleiterresektion/Laserablation/Tumorresektion

Adriamycin) und zum anderen mit der Cisplatin-Monotherapie verglichen [231, 232]. Gemessen an den Gesamt-Remissionsraten (MVAC 65 % versus CISCA 46 % und MVAC 39 % versus Cisplatin 12 %) und den Überlebensraten (medianes Überleben MVAC 48,3 Wochen versus CISCA 36,1 Wochen und MVAC 12,5 Monate versus Cisplatin 8,2 Monate) erwies sich MVAC in beiden Studien als die jeweils signifikant überlegene Kombination [231, 232]. Diese Ergebnisse brachten der MVAC-Kombinationstherapie somit für über ein Jahrzehnt den Ruf der „Gold-Standard"-Therapie in der systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms ein. Dies wurde unterstützt durch Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien, in denen sich MVAC gegenüber Kombinationstherapien wie Interferon-alpha-2b/Fluorouracil/Cisplatin, Docetaxel/Cisplatin oder Carboplatin/Paclitaxel durchsetzen konnte [233–235].

Die zunächst hochgesteckten Erwartungen an die MVAC-Therapie hinsichtlich eines längerfristigen Therapieerfolges haben sich mit entsprechender Nachbeobachtungsdauer jedoch nicht erfüllt. Insbesondere in der multizentrischen Intergroup-Studie „Cisplatin versus MVAC" wurde für den MVAC-Arm eine Überlebensrate von nur 3,7 % nach 6 Jahren berichtet. Anhaltende Remissionen fanden sich nur bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen oder Fällen mit lediglich lymphogen metastasierten Tumoren. Alle Patienten mit viszeralen Fernmetastasen bzw. Knochenmetastasen verstarben innerhalb der ersten 30 Monate [236].

Eine Intensivierung der Standard-MVAC-Therapie wurde in einer europäischen Phase-III-Studie bei 263 Patienten untersucht. Dabei wurde in einem Hochdosis-MVAC-Behandlungsarm (HD-MVAC) die übliche Zykluslänge von 4 Wochen auf die Hälfte der Zeit unter Verwendung von G-CSF (Granulozyten-Colonie-Stimulierender Faktor) bei gleicher Dosierung der Chemotherapeutika reduziert. Im HD-MVAC-Arm wurde bei 62 % der Patienten ein Ansprechen auf die Chemotherapie beobachtet (21 % komplette Remissionen). Demgegenüber lag die Gesamtremission im Standard-MVAC-Arm bei 50 % (9 % komplette Remissionen). Insgesamt wurde über weniger Toxizitäten und weniger Dosisverschiebungen im HD-MVAC-Arm berichtet. Für die Gesamtüberlebenszeit bestand zuletzt nach einer verlängerten Beobachtungsphase der Studie eine statistisch gesehen grenzwertige Überlegenheit mit einer Hazard-Ratio von 0,76 ($p = 0,06$) [237]. Immerhin konnte eine

5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 22 % im HD-MVAC-Arm und von 14 % im MVAC-Arm beobachtet werden. Insgesamt hat sich die HD-MVAC-Kombination aufgrund paralleler Entwicklungen in der Kombinations-Chemotherapie des Urothelkarzinoms im weiteren Verlauf nicht auf breiter Ebene durchsetzen können.

Die bislang einflussreichste Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms wurde Ende der 1990er Jahre unter Beteiligung von weltweit 99 Zentren aus 19 Ländern durchgeführt [238]. In dieser prospektiven randomisierten Studie wurde die Kombination Gemcitabin/Cisplatin gegenüber MVAC bei 405 Patienten mit metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem inoperablen Urothelkarzinom untersucht. Etwa 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten ergab die Auswertung keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenszeit (Median bei Gemcitabin/Cisplatin 13,8 Monate und bei MVAC 14,8 Monate) bzw. hinsichtlich der tumorprogressionsfreien Überlebenszeit (Median 7,4 Monate für beide Therapiearme). Die Gesamtansprechraten waren mit 49 % bei Gemcitabin/Cisplatin-behandelten Patienten und 46 % bei MVAC-behandelten Patienten ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Auch wenn die Fallzahl dieser Studie lediglich für den Nachweis einer Überlegenheit in der Überlebenszeit von Gemcitabin/Cisplatin gegenüber MVAC ausgelegt war, haben die nahezu deckungsgleichen Überlebenskurven von jeweils über 200 Patienten zu einer allgemeinen Akzeptanz der Gemcitabin/Cisplatin-Kombinationstherapie als neuem Standard geführt, was vor allem auf die geringere Nebenwirkungsrate der Zweifachtherapie gegenüber MVAC zurückzuführen ist. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie Gemcitabin/Cisplatin versus MVAC waren erwartungsgemäß hämatologischer Natur mit Grad-III/IV-Anämie (MVAC 18 % versus Gemcitabin/Cisplatin 27 %) und Thrombozytopenie (MVAC 21 % versus Gemcitabin/Cisplatin 57 %). Das günstigere Toxizitätsprofil für MVAC wurde in diesem Fall allerdings als klinisch nicht relevant interpretiert, da sich daraus keine signifikant höhere Transfusionsrate von Erythrozyten oder Thrombozyten bzw. keine häufigeren Blutungsereignisse für Patienten im Gemcitabin/Cisplatin-Behandlungsarm ergaben. Demgegenüber traten unter der MVAC-Therapie signifikant häufiger Grad-III/IV-Neutropenien (Gemcitabin/Cisplatin 71 % versus MVAC 82 %) mit Episoden neutropenischer Sepsis (Gemcitabin/Cisplatin 1 % versus MVAC 12 %) bzw. fieberhafter Neutropenie (Gemcitabin/Cisplatin 2 % versus MVAC 14 %) auf. Entsprechend war in der MVAC-Gruppe der durchschnittliche Verbrauch pro Zyklus von parenteralen Antibiotika (MVAC 2,4-fach häufiger als Gemcitabin/Cisplatin), Antimykotika (MVAC 2,6-fach häufiger als Gemcitabin/Cisplatin) und Knochenmarkstimulierenden Substanzen (MVAC 11,3-fach häufiger als Gemcitabin/Cisplatin) höher mit entsprechend längerer Krankenhaus-Verweildauer (3 Tage pro Gemcitabin/Cisplatin-Zyklus versus 4 Tage pro MVAC-Zyklus). Hinsichtlich der Langzeitergebnisse dieser Studie wurde kürzlich über 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 13 % für Gemcitabin/Cisplatin und 15 % für MVAC berichtet [239].

In der ersten Phase-III-Studie, bei der MVAC nicht mehr als Standardarm eingesetzt wurde, randomisierte zwischen 2001 und 2004 ein Protokoll der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) über 600 Patienten in die beiden Behandlungsarme Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel bzw. Gemcitabin/Cisplatin mit dem Ziel einer Überlebenszeitverlängerung von 14 auf 18 Monate durch die Tripeltherapie. Ergebnisse zu dieser Studie werden im Laufe des Jahres 2007 erwartet. Zuvor war im Rahmen einer spanischen Phase-II-Studie mit der Kombination Gemcitabin/Cisplatin/Taxol eine bemerkenswert hohe Gesamtansprechrate von 78 % (45 von 58 Patienten) beobachtet worden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war nach 24 Monaten Beobachtungszeit noch nicht erreicht [240]. Als Preis für diesen hohen Wirkungsgrad traten in dieser Phase-II-Studie Grad-III/IV-Neutropenie bei 55 %, Grad-III/IV-Thrombozytopenie bei 22 % und febrile Neutropenie bei 11 % der Patienten sowie ein therapiebedingter Todesfall auf.

Während auf der einen Seite mit aggressiveren Therapieregimen wie der Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel-Kombination versucht wird, Ansprechraten und Überlebenszeiten zu verbessern, gibt es andererseits Bestrebungen, verträg-

lichere Chemotherapien mit einer Reduktion des Toxizitätsprofils zu etablieren. Eine Reduktion des 4-Wochen-Schemas auf einen 3-wöchigen Zyklus zeigte für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin bereits beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine Verbesserung der Verträglichkeit ohne wesentlichen Wirkungsverlust [241]. Für das Urothelkarzinom wurde diesbezüglich zwischen 1/1999 und 6/2000 eine Phase-II-Studie in Deutschland mit 45 Patienten durchgeführt. Dabei konnte ähnlich wie beim 4-Wochen Schema mit dem 3-wöchigen Schema eine Gesamtansprechrate von 47 % erreicht werden bei reduzierter hämatologischer Toxizität. Die mediane Überlebenszeit betrug dabei 14,1 Monate [238, 242].

Weitere gut verträgliche Kombinationen wie Paclitaxel/Carboplatin, die besonders im Hinblick auf eine problemlose ambulante Durchführbarkeit attraktiv erscheinen, wurden in Phase-II-Studien untersucht [243–246]. Allerdings ist aus den frühen Phase-II-Studien zur Monotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit Carboplatin bekannt, dass das nierenverträglichere Carboplatin in der Therapie des Urothelkarzinoms hinsichtlich der Wirksamkeit nur eine nachgeordnete Rolle im Vergleich zu Cisplatin spielt [247]. Somit ist es nicht verwunderlich, dass sowohl die Kombination Paclitaxel/Carboplatin als auch Carboplatin/Gemcitabin gegenüber einer Cisplatin-haltigen Kombinationstherapie als unterlegen abschnitten [248]. Eine nordamerikanische Phase-III-Studie mit der Kombination Paclitaxel/Carboplatin versus MVAC-Therapie wurde aufgrund mangelnder Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen. Ergebnisse dieser Studie unterstreichen dabei weiterhin den Trend, dass die in Nordamerika sehr populäre Kombinationstherapie mit Paclitaxel/Carboplatin in ihrer Wirksamkeit gegenüber MVAC und somit wohl auch Gemcitabin/Cisplatin unterlegen ist [234].

Eine kürzlich publizierte amerikanische Studie zeigte, dass 30 % aller Blasentumorpatienten für eine Cisplatin-gestützte Chemotherapie nicht geeignet sind. Als Hauptgründe wurden eine kompensierte Niereninsuffizienz oder eine bestehende hochgradige Herzinsuffizienz angegeben [249]. In einer aktuellen Studie wurde die Substanz Cisplatin durch das neue semi-synthetisch hergestellte Vinca-Alkaloid Vinflunine ersetzt. Vinflunine blockiert die Tubulin-Aggregation im Spindelzellsystem, hemmt die Zellteilung in der G2/M-Phase und induziert letztlich den programmierten Zelltod. Im Vergleich zu den klassischen Vinca-Alkaloiden Vinorelbine und Vincristine ist Vinflunine gut nierenverträglich und kann auch bei einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min eingesetzt werden [250]. In einer multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie wurde Vinflunine als „second-line"-Therapie bei 57 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom getestet. Die Gesamtansprechrate lag bei 18 % mit einer medianen Responsedauer von 9,1 Monaten (95 %-KI: 4,2–12,2). Bei 49 % aller Patienten konnte eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes beobachtet werden. Zu den häufigsten hämatologischen Toxizitäten zählten Neutropenien Grad III/IV in 67 % aller Fälle, Anämie Grad III bei 14 % und Thrombozytopenie Grad III bei 6 % aller Patienten. Dem gegenüber wurden nephrotoxische und neurologische Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen beobachtet [251]. Aufbauend auf den Daten zur „second-line"-Therapie mit Vinflunine als Monosubstanz wurde eine neue randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II/III-Studie initiiert. Untersucht wird die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Gemcitabin plus Vinflunine versus Gemcitabin plus Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms bei Patienten, die für eine Cisplatin-gestützte Chemotherapie nicht in Frage kommen.

Als neue vielversprechende Substanz für die Behandlung des Urothelkarzinoms stellt sich die Substanz Pemetrexed neben etablierten Substanzen wie Gemcitabin, Cisplatin, Carboplatin und den Taxanen dar. Pemetrexed erhielt bislang die Zulassung für die Behandlung des malignen Pleuramesothelioms und des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. In der „first-line"-Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms konnte die Pemetrexed-Monotherapie Gesamtansprechraten von 32 % (partielle Remission bei 9 von 28 Patienten) sowie eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes bei weiteren 36 % (10 von 28) erreichen [252]. Eine entsprechende Ansprechrate von über 30 % konnte mit der Gemcitabin-Mo-

notherapie nur in einer von sieben publizierten Studien erreicht werden [253]. Allerdings trat in der spanischen Monotherapie-Studie mit Pemetrexed eine inakzeptabel hohe Sterberate von 11 % als Folge der therapiebedingten neutropenischen Sepsis auf. Erst nach Einführung einer obligaten Begleittherapie mit Folsäure und Vitamin B12 trat in der US-amerikanischen „second-line"-Studie kein therapiebedingter Todesfall mehr auf und die Rate der Grad-III/IV-Neutropenie reduzierte sich von 71 % auf 8,6 % [254].

Im weiteren Verlauf wurde Pemetrexed in einer Phase-II-Studie mit Gemcitabin kombiniert und in sechs europäischen Zentren untersucht. Die Ergebnisse wiesen eine eher ernüchternde Gesamtansprechrate von 28 % (13 von 47 Patienten) mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,3 Monaten auf. Hämatologische Toxizitäten vom Grad III/IV umfassten Anämie bei 19 %, Thrombozytopenie bei 9 %, Neutropenie bei 38 % und febrile Neutropenie bei 17 % der Patienten. Eine neutropenische Sepsis trat bei 3 % der Patienten auf und es wurde ein therapiebedingter Todesfall verzeichnet. Dabei wies die Mehrheit der behandelten Patienten ungünstige prognostische Faktoren auf, z. B. hatten 55 % der Patienten viszerale Metastasen [255].

In einer aktuellen amerikanischen Multicenter-Phase-II-Studie wurde Premetrexed als „second-line"-Therapie bei 47 Blasentumorpatienten mit Metastasen untersucht. Im Vergleich zu der europäischen Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem hohen Performance-Status eingeschlossen. Die Gesamtansprechrate lag bei 27,7 %, dabei imponierten 10 Studienpatienten (21,3 %) mit einer partiellen Remission und 3 Patienten (6,4 %) mit einer kompletten Remission. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,6 Monate (95 %-KI: 5,1–14,6) [254].

Bereits 1999 konnten Bajorin und Mitarbeiter vom Memorial Sloane Kettering Cancer Center in New York an einem Kollektiv von annähernd 200 Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit MVAC behandelt worden waren, das Vorliegen viszeraler Metastasen sowie einen Karnofsky-Index von weniger als 80 als die beiden wichtigsten negativen prognostischen Faktoren herausarbeiten [256]. In dieser Analyse betrug die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von 65 Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom ohne Vorliegen viszeraler Metastasen und mit gutem Karnofsky-Score (≥ 80) 33 % bzw. 24 %, was später an einem europäischen Patientenkollektiv bestätigt werden konnte [257]. Anhand dieser Daten wurde deutlich, dass die Patientenselektion auch beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse hat und somit Strategien wie die Patientenstratifizierung im Rahmen von Studien zu berücksichtigen sind.

Möglicherweise zeigen aktuell Konzepte zur Kombination von systemischer Chemotherapie und kompletter Metastasenresektion in kurativer Absicht einen Weg auf, das therapeutische Potential bei dieser Tumorentität zu erweitern. Nachdem zunächst eine operative Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms nur dann indiziert erschien, wenn Aussicht auf eine palliative Linderung der Symptome bestand, finden sich zuletzt ermutigende Berichte über die Metastasenresektion mit kurativer Intention [258–260]. In einer entsprechenden retrospektiv erhobenen Serie aus 13 Zentren in Deutschland finden sich derzeit insgesamt 41 Patienten, die eine komplette Resektion von Weichteilmetastasen erhielten. Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre. Bei 32 von 41 Patienten (78 %) war zuvor eine radikale Zystektomie bei invasivem Blasenkarzinom erfolgt. Eine Nephroureterektomie bei Urothelkarzinom des oberen Harntraktes war bei 9 von 41 Patienten (22 %) durchgeführt worden. An folgenden Lokalisationen wurden Metastasen reseziert: Retroperitoneale Lymphknoten (56 %), Lunge (20 %), Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells (12 %), Knochen (4 %), Nebenniere (4 %), Gehirn (2 %), Dünndarm (2 %) und Haut (2 %). Das mediane Überleben nach Diagnose der Fernmetastasen beträgt derzeit 38 Monate und das mediane Überleben nach Metastasenresektion 34 Monate. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei 29 % [261]. Diese Fallsammlung wird derzeit als Registerstudie in der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie fortgesetzt (AUO AB 30/05).

Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer dauerhaften Erhaltungstherapie unter Verwendung moderner gut verträglicher Medi-

kamente wie Gemcitabin bzw. Paclitaxel liegen bislang für das Urothelkarzinom nur kasuistisch vor [262, 263]. Zu dieser Thematik wurde kürzlich eine Phase-II-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 20/99) abgeschlossen. In der randomisierten Studie wurden mit Cisplatin vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom mit Gemcitabin/Paclitaxel entweder als temporäre Applikation mit 6 Zyklen oder als Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression behandelt. Insgesamt wurden 30 Patienten randomisiert, entsprechend dem Schema A (3-Wochen-Schema: Gemcitabin 1000 mg/m^2 an Tag 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m^2 am Tag 1, Dauer 6 Zyklen) oder dem Schema B (2-Wochen-Schema: Gemcitabin 1250 mg/m^2 am Tag 1; Paclitaxel 120 mg/m^2 am Tag 2; kontinuierliche Gabe bis zur Tumorprogression). Die Gesamtansprechrate in beiden Gruppen lag bei 44 %, wobei 8 Patienten eine komplette Remission und 4 Patienten eine partielle Remission zeigten. Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei Patienten mit temporärer Applikation (Schema A) bei 11 Monaten (3–41 Monate) und bei Patienten mit Erhaltungstherapie (Schema B) bei 6 Monaten (1–15 Monate). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 13 Monate (5–46 Monate) für die Patientengruppe A und 9 Monate (0–16 Monate) für die Patientengruppe B mit kontinuierlicher Chemotherapie. Allerdings waren die Unterschiede zwischen der temporären und kontinuierlichen Applikation bezüglich der medianen progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit statistisch nicht signifikant. Dennoch favorisieren die Autoren das 3-Wochen-Schema mit temporärer Gabe von 6 Zyklen Gemcitabin/Paclitaxel, da hier eine komplette Remission bei 7 Patienten erreicht wurde (versus 1 Patient im 2-Wochen-Schema mit kontinuierlicher Chemotherapie). Hämatologische Grad-III-Toxizitäten in Schema A/B wurden als tolerabel bewertet: Anämie (23 %/16 %), Leukozytopenie (38 %/16 %) und Thrombozytopenie (0 %/16 %). Insgesamt bewerten die Autoren das Gemcitabin/Paclitaxel-Schema als eine sehr effektive „second-line"-Therapie bei Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Urothelkarzinompatienten [264].

Targettherapeutika in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms

Tumorzellen haben die Eigenschaften, sich unbeeinflusst von wachstumshemmenden Signalen unkontrolliert zu teilen, den programmierten Zelltod (Apoptose) zu umgehen, die Neoangiogenese zu unterhalten, Gewebe zu infiltrieren und in periphere Organe zu metastasieren. Während konventionelle Chemotherapien als relativ unspezifische Zellgifte sowohl Tumorzellen als auch normale, gesunde Zellen schädigen, werden in der modernen Targettherapie gezielt molekulare Signalkaskaden blockiert, die spezifisch die Tumorprogression fördern. In den letzten Jahren haben sich vor allem Tyrosin-Kinase-Rezeptoren und Mediatoren der Angiogenese als interessante Zielmoleküle für eine pharmakologiche Intervention herausgestellt.

Zu der wichtigsten Gruppe der Tyrosin-Kinase-Rezeptoren gehört die EGF-Rezeptor-Familie (EGFR). Verschiedene Wachstumsfaktoren wie z. B. EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor) und TGF-alpha (transforming growth factor alpha) binden als Liganden an den extrazellulären EGFR-Anteil und lösen eine intrazelluläre Signaltransduktion aus. Dabei führt die Rezeptor-Liganden-Bindung in Tumorzellen zu einer vermehrten Zellproliferation, Neo-Angiogenese und Zellmotilität bei gleichzeitiger Inhibierung der Apoptose. Aus der Gruppe der EGFR-Familie gehören die Rezeptoren ErbB-1 (EGFr/HER1) und ErbB-2 (HER2/neu) zu den wichtigsten Kandidaten in der Targettherapie des Harnblasenkarzinoms. Zurzeit werden zwei Strategien der Anti-EGFR-Therapie verfolgt: Zum einen werden monoklonale Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne der EGF-Rezeptoren eingesetzt, zum anderen wurden Inhibitoren entwickelt, die den intrazytoplasmatischen Anteil der Tyrosin-Kinase binden [265].

Trastuzumab (Herceptin)
Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den HER2/neu-Rezeptor, wurde kürzlich in einer nordamerikanischen Phase-II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom eingesetzt. Dabei wurde Trastuzumab (Herceptin) in Kombination mit Paclitaxel, Carboplatin und Gemcitabin untersucht [266]. Bei 54 %

(59 von 109) der Screening-Patienten konnte eine Überexpression von HER2/neu nachgewiesen werden. Bei den davon behandelten 44 Patienten mit HER-2-positivem Status zeigte die Kombination aus Chemo- und Targettherapie letztlich ein bemerkenswert hohes Ansprechen von 73 % (32 von 44). Eine sichere Aussage bezüglich eines Zugewinns an Wirksamkeit durch den Her2/neu-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie kann allerdings aus dieser nicht randomisierten Studie nicht abgeleitet werden.

ZD 1839 (Iressa)

Die Substanz ZD 1839 (Iressa), welche an der intrazytoplasmatischen Domäne der Tyrosin-Kinase von EGFR/HER1 bindet, wurde in einer Monotherapiestudie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Tumorprogression nach chemotherapeutischer Vorbehandlung untersucht. Es konnte nur bei einem von 27 dokumentierten Patienten ein partielles Ansprechen beobachtet werden und nach 6 Monaten war lediglich einer von 27 dokumentierten Patienten progressionsfrei [267]. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass weitere Untersuchungen zur „second-line"-Monotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit ZD 1839 nicht gerechtfertigt erscheinen. Im Rahmen von Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten wie dem Mammakarzinom konnten synergistische Effekte durch eine Kombination von EGFR-Antagonisten und konventionellen Chemotherapeutika verzeichnet werden [268]. Trotz mangelnder Überlegenheit einer simultanen Kombinationstherapie von ZD1839 (Iressa) mit Gemcitabin und Cisplatin beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [269] wurde seit Anfang 2004 mit dieser Kombination eine internationale dreiarmige, randomisierte Phase-II-Studie mit insgesamt 125 Patienten beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom durchgeführt. Bei dieser durch die CESAR-Studiengruppe (Central European Society for Anticancer Drug Research) initiierten Studie wurde Gemcitabin/Cisplatin simultan oder sequentiell mit ZD1839 (Iressa) im Vergleich zu Gemcitabin/Cisplatin allein untersucht. Mit dieser Studie sollen für das Urothelkarzinom mögliche Überlegenheiten des einen oder anderen Applikationsschemas evaluiert werden.

Lapatinib

Als weiterer Tyrosin-Kinase-Inhibitor wurde beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom Lapatinib untersucht [270]. Bei diesem Molekül handelt es sich um einen dualen, reversiblen Inhibitor der erbB-1(EGFR)- und erbB-2(HER2)-Rezeptoren aus der Familie der Typ-I-Rezeptor-Tyrosinkinasen. Eine kombinierte Überexpression dieser Rezeptoren konnte beim Urothelkarzinom in bis zu 34 % der Fälle festgestellt werden [271]. In der europäischen Phase-II-Studie wurde zwischen 2002 und 2003 bei 59 Patienten mit einem progredienten fortgeschrittenen Urothelkarzinom und einer entsprechenden immunhistochemischen Tyrosin-Kinase-Expression eine Second-Line-Behandlung nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie durchgeführt. Es zeigte sich nur bei einem Patienten ein unabhängig bestätigtes partielles Ansprechen (2 %) und bei 31 % (18 von 59) eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs. Die mediane Überlebenszeit dieser vorbehandelten Patienten betrug 17,9 Wochen [270].

Angiogenese-Inhibitoren

Die zweite in klinischer Erprobung befindliche Substanzgruppe aus der Gruppe der Targettherapeutika sind die Angiogenesehemmer. Das Prinzip dieser Therapieform besteht darin, dass Mediatoren der Tumorangiogenese inhibiert werden und dadurch die Gefäßneubildung im Tumor blockiert und dieser praktisch „ausgetrocknet" wird. Die Substanz Bevacizumab (Avastin) ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Proangiogenesefaktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Durch eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab konnte bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine signifikante Überlebensverlängerung erzielt werden [272]. Für das Urothelkarzinom liegen derzeit noch keine Phase-II/III-Studienergebnisse zur Therapie mit dieser Substanzklasse vor.

Sorafenib

Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der sowohl verschiedene Serin-Threonin- als auch Rezeptor-Tyrosin-Kinasen beeinflusst. Sorafenib hemmt über den Raf/MEK/ERK-Signalweg die Tumorzellproliferation und die Angiogenese durch die Hemmung der Rezeptortyrosin-Kinasen VGEFR-2 und PDGFR-. Sorafenib ist in vitro in Zelllinien und in vivo ein potenter Raf-

Kinase-Inhibitor und zeigt eine signifikante dosisabhängige Antitumoraktivität in verschiedenen menschlichen Tumormodellen. Die Tumoraktivität wurde sowohl bei Tumoren mit als auch solchen ohne Ras-Mutationen beobachtet. Die Wirkaktivität ist zytostatischer Natur. In Tumormodellen zeigte Sorafenib auch signifikante Antitumoraktivität bei großen Neoplasien, z. B. des Kolons und des Ovars, indem es während der Anwendung zu Tumorregressionen führte. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Sorafenib wurde sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika in mehreren Phase-I/II-Studien sowie in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei 903 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautveränderungen (Hand-Fuß-Syndrom, Rash, Juckreiz, Haarausfall), gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Übelkeit), Abgeschlagenheit und Hypertonie. Die klinische Wirksamkeit von Sorafenib wurde bislang in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nachgewiesen. Weitere Phase-II-Studienergebnisse zur Wirksamkeit liegen für Patienten mit Leberzellkarzinom und malignem Melanom vor. Klinisch-pharmakologische Studien zeigten bei gleichzeitiger Gabe von Sorafenib mit Oxaliplatin bzw. Carboplatin und Sorafenib mit Gemcitabin keine pharmakokinetische Interaktion [273]. Seit Anfang des Jahres 2007 wurde vom Arbeitskreis Urologische Onkologie eine prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin und Sorafenib versus Gemcitabin/Cisplatin und Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms initiiert (AB 31/05 – RUTT 204 – SUSE).

Adjunktive Chemotherapie

Nach den Entwicklungen der Chemotherapie-Indikation für das metastasierte inoperable Urothelkarzinom wurde die systemische Chemotherapie bereits in den 1980er Jahren als adjunktive Therapie vor (neo-adjuvant) bzw. nach (adjuvant) definitiver Therapie durch die radikale Zystektomie oder Strahlentherapie eingesetzt. Dabei hat sich die radikale Zystektomie als Standard in der definitiven Therapie des muskelinvasiven Harnblasentumors weitgehend etabliert. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach radikaler Zystektomie beim wandüberschreitenden Harnblasenkarzinom – entsprechend den aktuellen Tumorstadien pT3a bis pT4a – liegen für Patienten ohne Lymphknotenbefall zwischen 50 % und 70 %. Bei Befall nur eines regionären Lymphknotens sinkt die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate auf 30 % und weniger. Sind mehrere Lymphknoten befallen, so steigt die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Tumorprogression bis auf 90 % an, wobei grundsätzlich eine Tumorprogression in über 80 % der Fälle systemisch auftritt.

Ergebnisse der neo-adjuvanten Chemotherapie

Seit den 1980er Jahren überwog in kontrollierten Studien zunächst der neo-adjuvante Behandlungsansatz gegenüber der adjuvanten Therapie in der Hoffnung, langfristig Harnblasen-erhaltende Therapieverfahren entwickeln zu können [274–282]. Dabei werden folgende Argumente für eine präoperative, neo-adjuvante Therapie vorgebracht:

- Sofortige Behandlung okkulter Fernmetastasen
- Möglicherweise bessere Verträglichkeit einer systemischen Chemotherapie vor der Operation
- Reduziertes Tumorvolumen (downstaging/downsizing) bei der Operation durch Vorbehandlung

Während in den meisten Studien zur neo-adjuvanten Chemotherapie zwar eine Tendenz zur Überlebensverbesserung mit neo-adjuvanter chemotherapeutischer Vorbehandlung bestand, waren dieses Unterschiede zu den Kontrollgruppen in der Regel nur in Ausnahmen [274] bzw. in Subgruppenanalysen [278] statistisch signifikant. Als Ursache für die nicht signifikanten Überlebensunterschiede in diesen Studien kann zum einen ein hoher Patientenanteil mit günstigen Tumorstadien (pT2 pN0) angenommen werden, deren Prognose nicht wesentlich durch eine pe-

rioperative Chemotherapie verbessert werden kann. Zum anderen muss aus den Erfahrungen beim metastasierten Urothelkarzinom ein relevanter Prozentsatz von Patienten ohne Ansprechen auf die neo-adjuvante Chemotherapie vermutet werden. Bei diesen Patienten verzögert sich die definitive Therapie in Form der radikalen Zystektomie [275, 277–281] bzw. Strahlentherapie [277, 280, 282]. In einer solchen Situation ist davon auszugehen, dass sich die Prognose der „Non-Responder" verschlechtert, wie in einer retrospektiven Beobachtung von Patienten, die sich erst 12 Wochen oder später nach Diagnosestellung eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms radikal operieren ließen, gezeigt werden konnte [162]. Ein eventuell günstiger Einfluss auf das Überleben bei den Patienten mit Ansprechen auf die neo-adjuvante Chemotherapie würde somit durch die Patienten ohne Ansprechen reduziert und vielleicht sogar gänzlich neutralisiert werden. Aus diesen Gründen dürfte bei neo-adjuvanten Studien der Überlebensunterschied immer geringer ausfallen als bei vergleichbaren adjuvanten Studien, in denen es nicht zu einer Operationsverzögerung kommt.

Meta-Analyse der neo-adjuvanten Studien

In einer Meta-Analyse zur neo-adjuvanten Kombinations-Chemotherapie des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms, basierend auf den individuellen Daten von 3005 Patienten aus 11 randomisiert kontrollierten Studien, konnte eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate von 50 % für die neo-adjuvant vorbehandelte Gruppe gegenüber 45 % für die Patienten mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie gezeigt werden (HR = 0,86; p = 0,003) [283]. In der Subgruppenanalyse der Studien mit Cisplatin-Monotherapie konnte dieser Überlebensvorteil bei 376 Patienten allerdings nicht bestätigt werden [279, 282]. Für die Zukunft ist zu vermuten, dass bei Entwicklung wirksamerer Medikamente bzw. Kombinationstherapien oder auch Entwicklung molekularbiologischer Strategien zur Bestimmung der Chemosensibilität des Tumors vor Einleitung einer neo-adjuvanten Therapie der klinische Effekt der neo-adjuvanten Chemotherapie verbessert werden kann, so dass auch Studien mit geringerer Fallzahl signifikante Überlebensunterschiede nachweisen könnten [284, 285].

Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie

Vorteile der adjuvanten Chemotherapie sind:

- Primäre Durchführung der definitiven Therapie vorzugsweise als radikale Zystektomie ohne Verzögerung der Primärtumorentfernung.
- Exaktere Patientenselektion anhand des primären histopathologischen Tumorstadiums und Ausschluss von Patienten mit günstigem Tumorstadium (≤ pT2 pN0), deren gute Prognose durch eine adjunktive Therapie kaum verbessert werden kann.

Ein Nachteil der adjuvanten Therapie gegenüber dem neo-adjuvanten Ansatz findet sich möglicherweise in einer postoperativ schlechteren Toleranz der systemischen Chemotherapie, wofür in der bisherigen Literatur allerdings kein eindeutiger Nachweis erbracht wurde. Neben einer ersten retrospektiven Beobachtungsstudie von Logothetis und Mitarbeitern zur adjuvanten Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms [286] konnten drei randomisierte Studien im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Kombinationstherapie im Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit zeigen [287–289]. Dabei wurden zwei dieser Studien aus ethischen Beweggründen bei deutlichem progressionsfreien Überlebensvorteil für die adjuvant chemotherapierten Patienten vorzeitig abgebrochen [287, 289]. Nicht zuletzt deswegen wurden die Ergebnisse der Studien zur adjuvanten systemischen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom wiederholt kritisiert [290]. Gegenüber den drei genannten Studien mit positivem Ausgang für die adjvuante Chemotherapie nach Zystektomie finden sich in der Literatur drei weitere Studien, bei denen sich keine signifikante Verbesserung des Überlebens zeigte [291–293]. In einer Schweizer Multicenter-Studie mit insgesamt 77 Patienten hatten mehr als 50 % der Patienten lediglich ein organbegrenztes muskelinvasives Harnblasenkarzinom ohne Blasenwandüberschreitung oder tumorpositive Beckenlymphknoten mit entsprechend günstiger Heilungschance durch eine alleinige Operation [293]. Weiterhin muss die in dieser Studie eingesetzte Cisplatin-Monotherapie als nicht ausreichend wirksam angesehen werden,

wie sich bereits in der palliativen Indikation gezeigt hatte [231]. Ähnlich wie in der Schweiz randomisierte eine norditalienische Studie lediglich Patienten mit Lymphknoten-negativem Tumorstadium in einen adjuvanten Behandlungsarm mit 4 Kursen Cisplatin/Methotrexat gegenüber alleiniger Zystektomie. Entsprechend wurde ein positiver Trend als nicht signifikant berechnet (mittlere Zeit bis zur Progression im adjuvanten Arm 29,4 Monate versus 20,3 Monate im Kontrollarm) [292]. In einer deutschen Studie, welche die alleinige radikale Zystektomie (n = 53) mit Zystektomie und drei Zyklen MVEC adjuvant (n = 55) verglich, ergab sich ebenfalls kein signifikanter tumorspezifischer Überlebensvorteil, trotz eines deutlichen Unterschiedes in der medianen tumorspezifischen Überlebenszeit mit 35 Monaten (adjuvante Chemotherapie) versus 26 Monate (alleinige Zystektomie) [291].

Meta-Analyse der adjuvanten Studien
Die sechs benannten Studien wurden kürzlich ebenfalls einer weiteren Meta-Analyse des Medical Research Councils in England unterzogen. Die Ergebnisse basieren dabei auf den individuellen Daten von 491 Patienten [294]. Die gepoolte Analyse zeigt einen absoluten Überlebensvorteil nach 3 Jahren von knapp 10 % (50 % Überleben in der nur zystektomierten Kontrollgruppe versus knapp 60 % in der zusätzlich adjuvant therapierten Gruppe). Zu berücksichtigen bleibt dabei, dass auch in dieser Auswertung ein hoher Anteil an Patienten mit günstigem Tumorstadium (pN0 bzw. pT2p N0) aus Italien [292] und der Schweiz [293] enthalten ist, welche den Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom noch „verwässern". Eine Indikation für die adjuvante Cisplatin-gestützte Kombinations-Chemotherapie besteht somit für die derzeitigen Tumorstadien pT3, pT4a und/oder pN+.

In der bisher größten Phase-III-Studie zur adjuvanten Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms wurden ausgehend von der Prämisse einer adjuvanten Wirksamkeit der Cisplatin-gestützten Kombinationstherapie jeweils 3 Zyklen Cisplatin/Methotrexat (CM) mit MVEC verglichen [295]. Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 46,3 % für CM und 48,8 % für MVEC (p = 0,04 eines einseitigen log-rank-Tests auf Äquivalenz). Es traten signifikant weniger Leukopenien vom Grad III/IV nach WHO auf, mit nur 7,0 % der CM-Patienten gegenüber 22,7 % der MVEC-Patienten. Somit erwies sich die um zwei Substanzen reduzierte systemische Chemotherapie mit Cisplatin/Methotrexat im 3-Wochen-Zyklus statistisch gesehen als äquieffektiv zur MVEC-Therapie bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Lymphknotenbefall (pN1–pN3) lag in dieser multizentrischen Studie in beiden Armen bei über 40 % und somit besser als ausgewiesene operative Zentren es für die alleinige Zystektomie berichten [296, 297]. Diese Tatsache kann wiederum als indirekter Hinweis für die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie interpretiert werden.

Aktuell rekrutieren zwei Phase-III-Studien zur adjuvanten Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms nach Zystektomie in Deutschland:

- Eine Studie der EORTC (Protokoll 30994) möchte bei einer Fallzahl von über 600 Patienten eine sofortige adjuvante gegenüber einer erst im Progressionsfall einsetzenden Chemotherapie vergleichen. Dabei können nach Belieben die Kombinationen Gemcitabin/Cisplatin, Standard-MVAC oder high-dose-MVAC eingesetzt werden.
- Ein vergleichbares Studiendesign wird zur Zeit im Rahmen eines von der AUO (AB 22/00) empfohlenen Protokolls mit der Gemcitabin-Monotherapie verfolgt. Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nach radikaler Zystektomie nicht in Frage kommen, werden in einen adjuvanten Behandlungsarm bzw. einen abwartenden progressionsabhängigen Arm randomisiert. Diese Studie hat derzeit über 110 von 180 erforderlichen Patienten rekrutiert (Stand 3/2007).

Eine Übersicht über derzeit in Deutschland rekrutierende Studien zur systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms gibt die Tabelle 27.

Tabelle 27. Übersicht über derzeit in Deutschland rekrutierende Studien zur systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms. *

Studiencode	Studientitel
AUO AB 22/00	Randomisierte Phase-III-Studie, adjuvante versus Progressions-abhängige Behandlung mit Gemcitabin-Monotherapie nach radikaler Zystektomie wegen lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums (pT3, pT4a und/oder pN+) bei Patienten, die für eine Cisplatin-gestützte Chemotherapie nicht in Frage kommen
CA 183002	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II/III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Vinflunine versus Gemcitabin plus Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms bei Patienten, die für eine Cisplatin-gestützte Chemotherapie nicht in Frage kommen
EORTC 30994	Randomisierte Phase-III-Studie mit sofortiger versus verzögerter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit pT3–T4 und/oder pN+M0 Transitionalzellkarzinom der Harnblase
AUO AB 31/05	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms – SUSE
AUO AB 25/02	Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms

* Weitere Details bzw. Kontaktinformationen sind über www.auo-online.de einsehbar.

Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Rechnung in der Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen

Lebensqualität

Lebensqualität ist ein deskriptiver Begriff für das emotionale, soziale und physische Wohlbefinden eines Menschen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualitätsanalyse untersucht den Einfluss von Erkrankung und Behandlung auf holistische Aspekte des Lebens. Untersuchungen haben bestätigt, dass Einschätzungen der Lebensqualität (Bestimmung des Karnofsky-Index bzw. des WHO-Performance-Status) durch außenstehende Beobachter wie z. B. Angehörige oder medizinisches Personal nicht gut mit der Selbsteinschätzung des Patienten zur Lebensqualität korrelieren. Daher ist die selbstbewertete Lebensqualität von Patienten der Fremdeinschätzung hinsichtlich der Reliabilität und Konsistenz überlegen [298–300]. Die Lebensqualitätsmessung kann dazu beitragen, über die Auswirkungen einer Therapie für den individuellen Patienten zu informieren und folglich die Wahl zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen zu erleichtern bzw. Erfolg und Misserfolg einer Therapie aus Sicht des Patienten zu überwachen.

Lebensqualitätsmessung

Als unspezifische, sogenannte „generische" Fragebögen zur Lebensqualitätsmessung stehen eine Reihe von Fragebögen zur Verfügung, wie z. B. SF-36, Nottingham Health Profile, Health Assessment Questionnaire, Sickness Impact Profile (SIP) oder Missoula-VITAS Quality Of Life Iindex (MVQOLI). Weiterhin wurden validierte krankheitsspezifischere Fragebögen für onkologische Patienten (EORTC-QLQ-C30), aber auch Patienten mit einschränkenden chronischen Krankheitsbildern entwickelt (z. B. Arthritis Impact Measurement Scales, Asthma Quality Of Life Questionnaire, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Der globale

EORTC-QLQ-C30-Fragebogen [301] wurde bislang schon bei über 2000 Studien zur Erfassung von Lebensqualität bei Krebspatienten eingesetzt. Er beinhaltet fünf funktionelle Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen), eine globale Gesundheitsskala und Skalen zu weiteren typischen krebsbedingten Symptomen wie Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe sowie antizipierte finanzielle Auswirkungen der Erkrankung. Um individuelle Daten der Lebensqualitätserhebung durch EORTC-Fragebögen auch zwischen verschiedenen Studien vergleichbar zu machen, werden die Rohwerte üblicherweise in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Obwohl nach Aussage international führender Zulassungsbehörden wie der Food and Drug Administration (FDA) in den USA die Lebensqualität als Studienendpunkt alleine als Basis einer Medikamentenzulassung dienen kann [302], steckt die Lebensqualitätsforschung in Bezug auf das metastasierte Urothelkarzinom weiterhin in den Kinderschuhen. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten mit umfassender Literatur zum Thema Lebensqualität wie Melanom, Lungen-, Mamma- und Ösophaguskarzinom existiert für das fortgeschrittene Urothelkarzinom nur eine informative Publikation, die sich mit dem Einfluss der systemischen Chemotherapie auf die Lebensqualität von Patienten beschäftigt [303].

Dieser Untersuchung lagen Erhebungen der Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen von 364 Patienten aus der bislang größten abgeschlossenen Phase-III-Studie zur Chemotherapie (Gemcitabin/Cisplatin versus MVAC) des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zu Grunde [238]. Überraschenderweise hat sich dabei die weniger toxische Gemcitabin/Cisplatin-Kombination gegenüber dem MVAC-Schema mit ingesamt kürzerer Hospitalisierungsdauer und geringerem Verbrauch supportiver Maßnahmen nicht in dem Ergebnis der Patienten-Selbsteinschätzung zur Lebensqualität widergespiegelt. Es wurde lediglich eine Verbesserung in Bezug auf Müdigkeit/Abgeschlagenheit zu Gunsten der Patientengruppe im Gemcitabin/Cisplatin-Arm festgestellt, allerdings ohne statistische Signifikanz. Insgesamt erwiesen sich jedoch die Lebensqualität-Scores für physische Funktion und Rollenfunktion sowie Appetitlosigkeit als unabhängige prognostische Variablen für das Gesamtüberleben der Patienten in dieser Studie. Ein Nachteil des EORTC-QLQ-30-Fragebogens findet sich in der fehlenden Spezifität hinsichtlich Tumorerkrankung und Behandlung. Daher ist der Einfluss von relevanten chemotherapiebedingten Nebenwirkungen wie Mukositis und neutropenischer Sepsis, die insbesondere Patienten unter der MVAC-Chemotherapie betreffen, nicht gesondert berücksichtigt. Ein allgemeines Problem in der Erhebung der Lebensqualität von onkologischen Patienten besteht darin, dass Patienten sich aufgrund von Behandlungstoxizitäten oder Krankheitsprogression zu krank fühlen, Fragen zur Lebensqualität zu beantworten, so dass ein Bias mit Verschiebung zu Gunsten positiver Ergebnisse entstehen kann.

Wie paradox sich die Messung der Lebensqualität gestalten kann, wird daran deutlich, dass bei der Auswertung der 364 chemotherapierten Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom eine Verschlechterung der sozialen Rollenfunktion mit einem längeren Überleben assoziiert ist. Eine mögliche Interpretation dieses Zusammenhanges lautet, dass insbesondere Patienten mit einer starken Rollenfunktion und entsprechend höherem Performance-Status den Verlust ihrer gesellschaftlichen Funktion unter der systemischen Chemotherapie stärker wahrnehmen als Personen mit nur gering ausgeprägten Rollenfunktionen [303]. Speziell in der palliativen Therapie von Tumorerkrankungen stellt sich grundsätzlich die Frage, inwieweit die Nebenwirkungen einer Therapie durch eine Verlängerung der Lebenszeit aufgewogen werden können bzw. ob sich das „Erkaufen“ von zusätzlicher Lebenszeit durch eine nebenwirkungsreiche Therapie hinsichtlich der Lebensqualität „lohnt“.

Um dieser Frage gerecht zu werden, wurde der Begriff der QALY (quality-adjusted life years) eingeführt, der als arithmetisches Produkt aus der verbliebenen Lebenszeit und einem Messwert der Lebensqualität in dieser Zeit definiert wird (siehe Abbildung 1). Dabei entspricht üblicherweise ein Lebensjahr in gesundheitlich vollständigem Wohlbefinden dem Wert „1“. Demgegenüber wird am anderen Ende der Skala der Tod mit dem Wert „0“ definiert. Allerdings sind

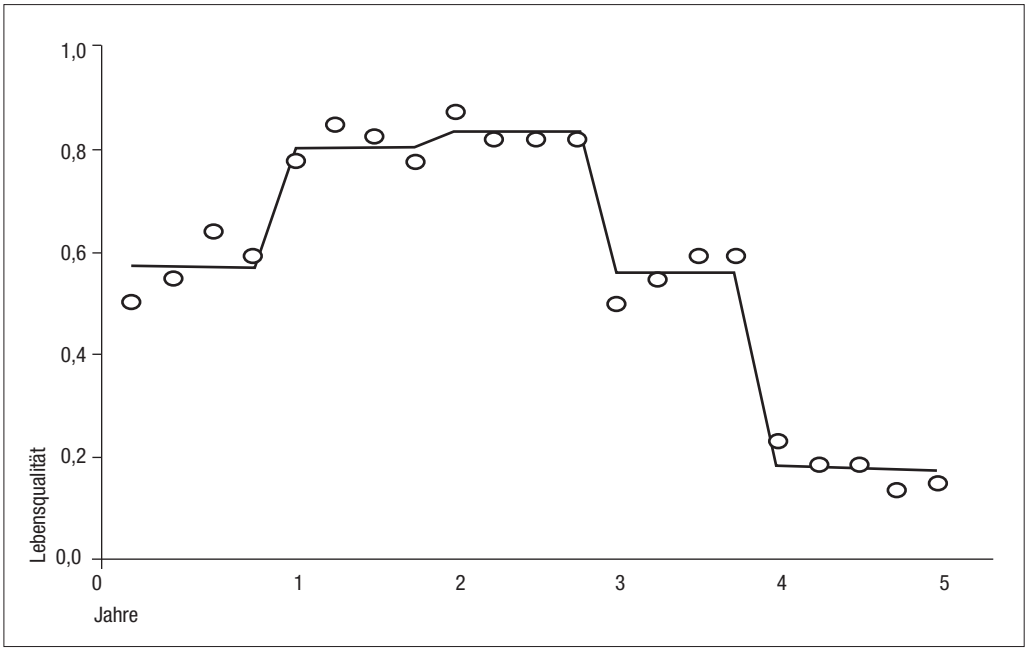


Abbildung 1. Beispiel für die Berechnung von QALY (quality-adjusted life years): 1 Jahr 0,6 + 2 Jahre 0,8 + 1 Jahr 0,6 + 1 Jahr 0,2 = 3 QALYs. 5 Jahre verbliebene Lebenszeit entsprechen somit 2 QALYs (aus www.biostat.wisc.edu/training/courses/542slides/09-qol.pdf).

auch gesundheitliche Zustände möglich, die negative Werte aufweisen können, wie z. B. Bettlägrigkeit einhergehend mit chronischen Schmerzen, die somit ungünstiger als der Tod bewertet werden [304].

Kosten-Nutzen-Analyse

Für die Gesundheitsökonomie entsteht durch den Begriff der QALYs eine Art gemeinsame Währung, mit deren Hilfe Kosten aus dem Gesundheitssektor auf eine gemeinsame Zielgröße vereinheitlicht werden können. Sowohl für prophylaktische und diagnostische wie auch für therapeutische Maßnahmen im Gesundheitswesen können nunmehr Preise angegeben werden, die zur Generierung eines theoretischen gesundheitlich unbeeinträchtigten Lebensjahres führen (Kosten pro QALY). So existieren innerhalb des zentralisierten Gesundheitssystems in Großbritanien bereits seit längerer Zeit Angaben über Kosten pro QALY für verschiedenste medizinische Maßnahmen. Beispielhaft zu nennen sind £ 220 pro QALY für eine präventive Serum-Cholesterin-Bestimmung, £ 1100/QALY für eine Herzschrittmacher-Implantation, £ 4710/QALY für eine Nierentransplantation und £ 107 780/QALY für eine neurochirurgische Intervention bei bösartigen Hirntumoren. Zu berücksichtigen ist dabei grundsätzlich, dass QALYs sehr stark dem Einfluss von Alter, sozioökonomischem Status und Lebensumständen (Verantwortungsbereiche etc.) unterliegen können. Dennoch liefern diese Instrumente für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen in zunehmendem Maße Argumentationshilfen für die Zuweisung finanzieller Resourcen in der Gesundheitsversorgung.

Die Tabellen 28 und 29 geben ein konkretes Beispiel für die Kosten-Nutzen-Kalkulation bei Vorliegen von zwei Therapien für eine Erkrankung. Wenn man einen therapeutischen Nihilismus ablehnt, der keine und somit die niedrigsten Kosten verursachen würde, sollte nach Tabelle 28 der Therapie A die höchste Priorität eingeräumt werden, da sie das niedrigere Kosteneffektivitäts-Verhältnis (CER = cost effectiveness ratio) hat. Wenn aber diskutiert wird, ob Therapie B,

Tabelle 28. Beispiel für eine Kosten-Nutzen-Kalkulation mit Hilfe von QALY und CER.

Therapie	Kosten	QALY	Kosteneffektivitäts-Verhältnis (CER) = Kosten/QALY
Keine Therapie	0	0	0
Therapie A	100 000	1500	66,6
Therapie B	160 000	1600	100

Tabelle 29. Beispiel für eine Kosten-Nutzen-Kalkulation mit Hilfe von QALY und ICER.

Therapie	Kosten	QALY	Kosten	QALY	Inkrementales Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) = Δ Kosten/Δ QALY
Keine Therapie	0	0	0	0	0
Therapie A	100 000	1 500	60 000	100	600
Therapie B	160 000	1 600			

welche statistisch signifikant mehr QALYs generieren konnte, in einem Gesundheitssystem finanziert werden soll, so kommt der Kenngröße ICER (incremental cost effectiveness ratio) die wesentlichere Bedeutung zu (Tabelle 29). Die Kenngröße ICER entspricht dem finanziellen Mehraufwand für ein QALY mit der Therapie B gegenüber der Therapie A. In dem konkreten Beispiel kostet ein QALY durch die Therapie B £ 600,- mehr als durch die Therapie A.

Auch im onkologischen Bereich werden zunehmend Anstrengungen unternommen, die komplexen Kalkulationen ambulanter und stationärer Chemotherapien zu berechnen. Einerseits müssen direkte Kosten wie Medikamente, Arbeitszeit des medizinischen Personals etc., andererseits indirekte Kosten wie Arbeitsausfall des Patienten berücksichtigt werden. In der onkologischen Literatur wurden bereits konkrete Berechnungen zur Kosteneffektivität [305] und Kosten-Nutzen-Analyse [306] beschrieben und diskutiert. Eine Kosten-Nutzen-Analyse zur Phase-III-Studie Gemcitabin/Cisplatin (GC) versus MVAC [238] für die Länder England und Wales zeigte, dass die durchschnittlichen Mehrkosten der Gemcitabin/Cisplatin-Therapie gegenüber MVAC £ 2976 (etwa € 4460) pro Patient betrugen. Dabei sind diese Mehrkosten trotz Einsparungen durch kürzere Hospitalisierungszeit und geringeren Verbrauch von Supportiva im Wesentlichen auf die höheren Primärkosten für das Medikament Gemcitabin zurückzuführen (im Mittel GC 4,65 Zyklen und MVAC 3,92 Zyklen). Die ICER betrug dabei £ 22 925 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von £ 12 911–33 589 (entsprechend etwa € 34 360; 95 %-Konfidenzintervall € 19 350–50 343) pro QALY, bedingt durch die Wahl der im Vergleich zu MVAC nebenwirkungsärmeren Gemcitabin/Cisplatin-Therapie. Nach Berichten des britischen National Institute for Clinical Excellence (www.nice.org.uk) wird derzeit eine Kostenschwelle von maximal etwa £ 20 000–30 000 pro QALY als gesundheitspolitisch akzeptabel bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass die Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Cisplatin eine ausreichend kostengünstige Therapieform darstellt [306].

Fazit

Durch die Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Urothelkarzinoms mit Kombinations-Chemotherapie und entsprechender Supportivtherapie hat sich das Überleben der Patienten in den vergangenen zwei Jahrzehnten im Median von 10 auf 15 Monate verbessert. Je nach Selektion der Patienten sind heute anhaltende Remissionen jenseits der 5-Jahresgrenze bei 10–20 % der Patienten zu erwarten. Wäh-

rend sich aus den jeweiligen Meta-Analysen zur adjuvanten bzw. neo-adjuvanten Chemotherapie grundsätzlich ein Benefit der perioperativen Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinom ablesen lässt, scheint die adjuvante systemische Cisplatin-Kombinationstherapie derzeit aufgrund der exakteren Patientenselektion und frühzeitigen definitiven Therapie durch eine Zystektomie einen Überlebensvorteil gegenüber der neo-adjuvanten Behandlung zu bieten. Nur durch die Entwicklung wirksamerer Medikamente und Kombinationstherapien bzw. die Einführung prätherapeutischer Selektionskriterien ließe sich dieser Nachteil für die neoadjuvante Chemotherapie vermutlich aufholen. Eine Plattform für die Durchführung multizentrischer Studien in Deutschland bietet u. a. die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (www.auo-online.de).

Während aus medizinischer Sicht Untersuchungen zur Effektivität und Verträglichkeit systemischer Therapien des fortgeschrittenen inoperablen Urothelkarzinoms im Vordergrund stehen, wird unter dem zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen die Frage nach der Kosten-Nutzen-Analyse intensiver diskutiert. Die klinisch-onkologische Forschung für das fortgeschrittene Urothelkarzinom wäre gut beraten, neben Untersuchungen zur Wirksamkeit und Toxizität von systemischer Chemotherapie auch zunehmend Aspekte der Lebensqualität zu berücksichtigen. Im Interesse der Patienten sollten diesbezüglich zusätzliche Anstrengungen unternommen werden, bevor Gesundheitsleistungen aus Mangel an wissenschaftlichen Erkenntnissen nicht mehr finanziert werden.

Literatur

1 Barocas DA, Clark PE (2008) Bladder cancer. Curr Opin Oncol 20: 307–314
2 Robert Koch-Institut. www.rki.de
3 Berufskrankheitenverordnung, www.gsk-arbeitsmedizin.de
4 Huland H (2000) Harnblasenkarzinom. In: Hautmann RE, Huland H (eds) Urologie. 2. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio.
5 Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, Malats N (2007) Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. World J Urol 25: 285–295
6 Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA (2004) The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol 21: 392–401
7 American Cancer Society. www.cancer.org
8 Mostofi FK, Davis CR Jr, Sesterhenn IA (2000) Histological typing of urinary bladder tumors. World Health Organisation International histological classification of tumours. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio
9 Lopez-Beltran A, Montironi R (2004) Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 46: 170–176
10 Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D, Kogevinas M, Real FX (2005) P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. Lancet Oncol 6: 678–686
11 Siu LL, Banerjee D, Khurana RJ, Pan X, Pflueger R, Tannock IF, Moore MJ (1998) The prognostic role of p53, metallothionein, P-glycoprotein, and MIB-1 in muscle-invasive urothelial transitional cell carcinoma. Clin Cancer Res 4: 559–565
12 Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Karnes RJ, Weaver AL, Sebo TJ, Nehra A, Zincke H (2004) Prognostic value of p53 and MIB-1 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement. Cancer 101: 1803–1808
13 Badr KM, Nolen JD, Derose PB, Cohen C (2004) Muscle invasive schistosomal squamous cell carcinoma of the urinary bladder: frequency and prognostic significance of p53, BCL-2, HER2/neu, and proliferation (MIB-1). Hum Pathol 35: 184–189
14 Rubben H, Bubenzer J, Bokenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P (1979) Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. Urol Res 7: 83–91
15 Garbar C, Mascaux C, Wespes E (2007) Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. Cytopathology 18: 79–83
16 DGU (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Urologe A 37: 440–457
17 Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeney L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. (2005) Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 66: 4–34

18 Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R. Stepp H, Hofstädter F, Hofstetter A (1996) Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 155: 105–109
19 Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D (2007) Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 69: 260–264
20 Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, Schmeller N, Kriegmair M, Hofstetter A, Knuechel R. (2002) Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. Cancer 95: 1234–1238
21 Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ; PC B302/01 Study Group (2007) A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol 178: 68–73
22 Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF (1999) 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. Urology 53: 77–81
23 Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ; PC B302/01 Study Group (2007) A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol 178: 62–67
24 Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T (2007) Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. Urology 69: 675–679
25 Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W Denzinger S (2007) Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. Eur Urol 52: 142–147
26 Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere WR, Sheinfeld J, Jarowenko MV, Schellhammer PF, Schervish EW, Patel JV, Chodak GW, Lamm DL, Johnson RD, Henderson M, Adams G, Blumenstein BA, Thoelke KR, Pfalzgraf RD, Murchison HA, Brunelle SL (1997) Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. Urology 50: 349–353
27 Poulakis V, Witzsch U, De VR, Altmannsberger HM, Manyak MJ, Becht E (2001) A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. BJU Int 88: 692–701
28 Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes R . Meyer RG, Powell EL Sebo TJ, Cheville JC, Clayton AC, Krajnik KL, Ebert TA, Nelson RE, Burkhardt HM, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz VS, Lieber MM, Blute ML, Zincke H, Seelig SA, Jenkins RB, O'Kane DJ (2002) A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. J Urol 167: 2001–2006
29 Altieri DC (2003) Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. Oncogene 22: 8581–8589
30 Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, Wheeler MA, Altieri DC, Weiss RM (2002) Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis. Front Biosci 7: e36–41
31 Boman H, Hedelin H, Jacobsson S, Holmäng S (2002) Newly diagnosed bladder cancer: the relationship of initial symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. J Urol 168: 1955–1959
32 Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B (2003)The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol 43: 241–245
33 Herr HW (1996) Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? Urology 47: 324–325
34 Mehrsai A, Mansoori D, Taheri Mahmoudi M, Sina A, Seraji A, Pourmand G (2004) A Comparison between Clinical and Pathologic Staging in Patients with Bladder Cancer. Urol J 1: 85–89
35 Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H (1994) Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. Radiology 193: 239–245
36 Hofstetter A, Kriegmair M, and Baumgartner R (1994) Evaluation of laser treatment of bladder cancer. In: Simth JA (ed) Laser in Urology Surgery. Mosby, Chicago, Mosby-Year-Book, pp 114–125
37 Hofstetter A, Zaak D (2000) Diagnosis and Treatment of Nonmetastazized superficial bladder cancer must be reconsidered. Lasermedizin 15: 206–211
38 Beisland HO,,Seland P (1986) A prospective randomized study on neodymium-YAG laser irradiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 20: 209–212

39 Hofstetter A Frank F Keiditsch E,,Bowering R (1981) Endoscopic Neodymium-YAG laser application for destroying bladder tumors. Eur Urol 7: 278–282

40 Smith JA Jr (1992) Laser surgery for transitional-cell carcinoma. Technique, advantages, and limitations. Urol Clin North Am 19: 473–483

41 Pietrow PK, Smith JA Jr (2001) Laser treatment for invasive and noninvasive carcinoma of the bladder. J Endourol 15: 415–418

42 Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, Waidelich R, Hofstetter A (1996) Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer. Br J Urol 77: 667–671

43 Stepp H, Waidelich R (2007) Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie in der Urologie .Aktuelle Urol 38: 455–464

44 Nseyo UO (1996) Photodynamic therapy in the management of bladder cancer. J Clin Laser Med Surg 14: 271–280

45 Waidelich R, Beyer W, Knüchel R, Stepp H, Baumgartner R, Schröder J, Hofstetter A, Kriegmair M (2003) Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. Urology 61: 332–337

46 Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G et al (2002) Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 41: 105–112

47 Oosterlinck W, Solsona E, Akaza H et al (2005) Low-grade Ta (non-invasive) urothelial carcinoma of the bladder. Urology 66 (Suppl 6A): 75–89

48 Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R et al (2005) Harnblasentumoren – Die neue WHO-Klassifikation 2004. Urologe 44: 1073–1086

49 Hofmann T, Knückel-Clarke R, Hartmann A et al (2006) Clinical implication of the 2004 WHO histological classification on non-invasive tumours of the urinary bladder. Eur Urol Update series 4: 83–95

50 Sauter G, Algaba F, Amin M et al (2004) Non-invasive urothelial neoplasias. WHO Classification of non invasive papillary urothelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I (eds.) WHO classification of tumors. Pathology and genetics: tumors of the urinary system and the male genital organs. IARCC Press, Lyon, pp 90–150

51 Sylvester R, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al (2006) Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from 7 EORTC trials. Eur Urol 49: 466–477

52 Babjuk, M, Oosterlinck W, Sylvester R et al (2008) EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 54: 303–314

53 Lamm D, Colombel M, Persad R et al (2008) Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol Supplements 7: 651–666

54 Smith JA, Labasky RF, Montie JE et al (2007) Report on the management on non-muscle-invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). http://www.auanet.org/guidelines

55 Hall MC, Chang SS, Dalbagni G et al (2007) Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. J Urol 178: 2314–2330

56 van der Meijden APM, Oosterlinck W, Brausi M et al (1999) Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 35: 267–271

57 May F, Treiber U, Hartung et al (2003) Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Eur Urol 44: 47–50

58 Fujimoto N, Haradas S, Terado M et al (2003) Multiple biopsies of normal looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: are they necessary? Int J Urol 10: 631–635

59 Nieder AM, Brausi M, Lamm D et al (2005) Management of stage T1 tumors of the bladder: International consensus panel. Urology 66 (Suppl 6A): 108–125

60 van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W et al (2005) EAU Guidelines of the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 48: 363–371

61 Palou J, Böhle A, Witjes A et al (2008) Diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol Supplements 7: 627–636

62 Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA (2003) Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a longterm observational study. J Urol 170: 433–437

63 Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R (2006) The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU 97: 1199–1201

64 Brausi M, Collette L, Kurth K et al (2002) Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 TCC of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 41(5): 523–531

65 Divrik T, Yildirim Ü, Eroglu A, Zorlu F, Ozen H (2006) Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer ? J Urol 175: 1258–1261

66 Herr HW, Donat SM (2006) A re-staging TUR predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU International 97: 1194–1198

67 Dutta SC, Smith JA Jr, Shappell SB et al (2001) Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. J Urol 166: 490–493

68 Herr HW (1999) The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 162: 74–76
69 Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W (2004) A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol 45: 539–546
70 Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al (2005) High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology 66 (Suppl 6A): 90–107
71 Sivalingam S, Probert JL, Schwaibold H (2005) The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer. BJU Int 96: 759–762
72 Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D (2005) Long-term benefit of 5-ALA fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. J Urol 174: 2129–2133
73 Stenzl A, Jocham D, Jichlinski P et al (2008) Photodynamische Diagnostik im Harntrakt. Urologe 47: 982–987
74 Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group (2004) Improved detection of urotheliał carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 171: 135–138
75 D'Hallewin MA, Bezdetnaya L, Guillemin F (2002) Fluorescence detection of bladder cancer: a review. Eur Urol 42: 417–425
76 Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM (2004) A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrency in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. J Urol 171: 2186–2190
77 Kaasinen E, Rintala E, Hellstram P et al (2002) Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder cancer. Eur Urol 42: 167
78 Bouffioux C, Kurth KH, Bono A et al (1995) Intravesikal adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results from 2 EORTC randomized trials with MMC and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. J Urol 153: 934–941
79 Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM et al (1996) The effect of intravesical MMC on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer : a further report with 7 years of followup. J Urol 155: 1233–1238
80 Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al (1999) Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. J Urol 161: 1120–1123
81 Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder FH et al (1993) A prospective EORTC Genitourinary Group randomized trial comparing TUR followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 149: 749
82 Ali-el-Dein B, Nabeeh A, el-Baz M et al (1997) Single-dose versus multiple instillation of epirubicin as prophylaxis for recurrence after TUR of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. Br J Urol 79: 731–735
83 Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M et al (2002) Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon- after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study – Finnbladder III long-term results. J Urol 168: 981–985
84 Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A et al (2004) A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 171: 153–157
85 Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R (2004) One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low-risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol 46: 336–338
86 Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Horenblas S (2003) Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation. Eur Urol 43: 711–712
87 Öhlschläger S, Lössnitzer A, Fröhner M et al (2003) Distal ureteral stenosis after early adjuvant intravesical mitomycin C instillation. Urol Int 70: 74–76
88 Cliff AM, Romaniuk CS, Parr NJ (2000) Perivesical inflammation after early mitomycin C instillation. BJU Int 85: 556–557
89 Clark T, Chang SS, Cookson MS (2002) Eosinophilic cystitis presenting as a recurrent symptomatic bladder mass following intravesical mitomycin C therapy. J Urol 167: 1795
90 Patterson AL, Greenberg RE, Weems L et al (2000) Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. Urology 56: 232–235
91 Smith JA, Labasky RF, Montie JE et al (2007) Report on the management on non-muscle-invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). http://www.auanet.org/guidelines
92 Okeke AA, Probert JL, Gillatt DA, Schwaibold H (2005) Is intravesikal chemotherapy for superficial bladder cancer still justified? BJU 96: 763–767
93 Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH et al (1996) A combined analysis of EORTC and MRC rando-

mized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. J Urol 156: 1934–1941
94 Huncharek M Geschwind JF, Witherspoon B et al (2000) Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. J Clin Epidemiol 53: 676–680
95 Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B (2001) Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res 21: 765–770
96 Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, KotaeT (1999) Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection. Cancer 86: 1818–1826
97 Au JLS, Badalament RA, Wientjes G, Young DC, Warner JA, Venema PL, Pollifrone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ; International Mitomycin C Consortium (2001) Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 93: 597–604
98 Kuroda M, Niijima T, Kotake T et al (2004) Effect of prophylactic intravesical treatment with epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – The 6. trial of the JUCRG: a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. Eur Urol 45: 600–605
99 Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA (2008) The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol 53: 709–719
100 Dorp vom F, Eisenhardt A, Goebell PJ et al (2007) Harnblasenkarzinom. In: Rübben H (Hrsg.) Uroonkologie, 4. Auflage. Springer, Heidelberg, S. 302–372
101 Böhle A, Jocham D, Bock PR (2003) Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 169: 90–95
102 Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD (2004) Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to MMC in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJU 93: 485–490
103 Böhle A, Bock PR (2004) Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 63: 682–686
104 Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL (2002) Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 168: 1964–1970
105 Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R et al (2007) Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. EAU-Guidelines 2007
106 Huncharek M, Kupelnick B (2003) Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Am J Clin Oncol 26: 402–407
107 Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al (2000) Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 163: 1124–1128
108 Han RF, Pan JG (2006) Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta analysis of randomized trials. Urology 67: 1216–1223
109 Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD (2001) A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU 88: 209–216
110 Witjes JA, Palou J, Soloway M et al (2008) Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesikal therapy-associated adverse events. Eur Urol Supplements 7: 667–674
111 Kim JC, Steinberg GD (2001) The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. J Urol 165: 745–756
112 Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A, Debruyne FM (1992) Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 147: 596
113 van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W et al (2003) Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III trial. Eur Urol 44: 429–434
114 Colombel M, Saint F, Chopin D et al (2006) The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer : results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. J Urol 176: 935–939
115 Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, Rioja LA, Martínez-Piñeiro L, Vela R, Camacho JE, Nogueira JL, Pereira I, Resel L, Muntañola P, Galvis F, Chesa N, De Torres JA, Carballido J, Bernuy C, Arribas S,

Madero R; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) (2002) Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU 89: 671–680
116 Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pinieiro L, Solsona E, et al (2005) Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 174: 1242–1247
117 Schwaibold H, Hungerhuber E, Treiber U et al (2003) Therapie des Harnblasenkarzinoms im Stadium Ta, T1 und Cis. In: Manual „Urogenitale Tumore" des Tumorzentrums München, 3. Auflage. Zuckschwerdt, München, S. 51–60
118 Jones TD, Cheng L (2006) PUNLMP: Evolving terminology and concepts. J Urol 175: 1995–2003
119 MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L (2007) Histopathologic grading of non-invasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol 51: 889–898
120 Herranz-Amo F, Diaz-Cordero JM, Verdu-Tartajo F et al (1999) Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? Eur Urol 36: 221–224
121 Herr HW, Cookson MS, Soloway SM (1996) Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J Urol 156: 1286–1287
122 Lamm DL, Herr HW, Jakse G et al (1998) Updated concepts and treatment of Cis. Urol Oncol 4: 130–138
123 Sharkey FE, Sarosdy MF (1997) The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell Cis. J Urol 157: 68–70
124 Jakse G, Hall R, Bono A, Höltl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R (2001) Intravesical BCG in patients with Cis of the urinary bladder: long-term results of the EORTC-GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol 40: 144–150
125 Kaasinen E, Wijkstrm H, Malmström PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, Rintala E; Nordic Urothelial Cancer Group (2003) Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of Cis of the urinary bladder: a Nordic study. Eur Urol 43: 637–645
126 Solsona E, Iborra I Ricos JV et al (1996) Extravesical involvement in patients with bladder Cis: biological and therapy implications. J Urol 155: 895–900
127 Solsona E, Iborra I, Ricos JV et al (1997) Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology 49: 347–352
128 Losa A, Hurle R, Lembo A (2000) Low-dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol 163: 68–72
129 Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF et al (1986) Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat Cis of the bladder. J Urol 135: 265–276
130 Sharpe JR, Duffy G, Chin JL (1993) Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. J Urol 149: 457–460
131 Yokogi H, Wada Y, Mizutani M et al (1996) Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. BJU 77: 676–679
131 Nishino Y, Yamamoto N, Komeda H et al (2000) Bacillus Calmette-Guérin instillation treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract. BJU 85: 799–801
133 Nonomura N, Ono Y, Nozawa M et al (2000) Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. Eur Urol 38: 701–705
134 Okubo K, Ichioka K, Terada N, Matsuta Y, Yoshimura K, Arai Y (2001) Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure. BJU Int 88: 343–347
135 Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer U (2002) Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. J Urol 168: 1381–1385
136 Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, Pummer K, Hubmer G (2002) Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? Urology 59: 220–223
137 Herr HW (1998) Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol 16: 1099–1102
138 Herr HW, Donat SM (1999) Prostatic tumor relaps in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 161: 1854–1857
139 O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C (2004) Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon -2B for superficial bladder cancer. J Urol 176: 888–893
140 Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L (2003) Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology 61: 338–341
141 Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T et al (1994) Micropapillary variant of TCC of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol 18: 1224–1227

142 Kamat AM, Dinney CPN, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL (2007) Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 patients. Cancer 110: 62–67
143 Johansson SL, Borghede G, Holmäng S (1999) Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathologic study of 20 cases. J Urol 161: 1798–1802
144 Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santieesteban FI, Mantilla-Morales A et al (2005) Micropapillary carcinoma of the urothelial tract : a clinicopathologic study of 38 cases. Ann Diagn Pathol 9: 1–5
145 Gee JR, Kent DS, Millikan RE et al (2002) Micropapillary bladder carcinoma: preliminary results of BCG and neoadjuvant chemotherapy. J Urol 167 (Suppl): 262, Abstract 1031
146 Vang R, Abrams J (2000) A micropapillary variant of transitional cell carcinoma arising the ureter. Arch Pathol Lab Med 124: 1347–1348
147 Hendrickson M, Ross J, Eifel P (1988) Uterine papillary serous carcinoma, a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 6: 93–95
148 Amin MB, Tamboli P, Merchant SH et al. (2002) Micropapillary component in lung carcinoma : a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. Am J Surg Pathol 26: 358–364
149 UICC 2002. TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley and Sons; 2002
150 Oh YL, Kim KR (2000) Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the ureter. Pathol Int 50: 52–56
151 Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott DJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C (2006) Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol: 2318–2324
152 Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal M, Sherif A, Witjes JA (2008) EAU Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology (EAU), Arnhem, The Netherlands
153 Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, Horenblas S (2008) Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol 53: 834–842
154 Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, Horenblas S (2008) Clinical outcomes after sexuality preserving cystectomy and neobladder (prostate sparing cystectomy) in 44 patients. J Urol 179 (Suppl 5): S35–38
155 Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, Studer UE (2003) Radical cystectomy for bladder cancer today – a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 21: 690–696
156 Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 19: 666–675
157 Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, Studer UE (2004) Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol 172: 1323–1327
158 Haber GP, Campbell SC, Colombo JR Jr, Fergany AF, Aron M, Kaouk J, Gill IS (200) Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: "pure laparoscopic" and "open-assisted laparoscopic" approaches. Urology 70: 910–915
159 Vallancien G, Cathelineau X, Barret E, Rozet F (2007) Laparoscopy in the treatment of urologic cancers. Cancer 94: 1072–1074
160 Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonneau B (2002) Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. J Urol 168: 2413–2417
161 Hautmann RE, Stein JP. (2005) Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. Urol Clin North Am 32: 177–185
162 Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB(2003) An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol 169: 110–115
163 Gschwend JE, Vieweg J, Fair WR (1997) Early vs. delayed cystectomy for invasive bladder cancer-impact on disease specific survival? J Urol 157 (Suppl): 385, abstract 1507
164 Lodde M, Palemo S, Comploj E, Signorello D, Mian C, Lusuardi L, Longhi L, Zanon P, Mian M, Pycha A (2005) Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. Eur Urol 47: 773–778
165 Skinner DG (1982) Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. J Urol 128: 34–36
166 Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A (1997) Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol 158: 393–399
167 Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B (1993) The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients

with nodal metastases: long-term results. J Urol 149: 758–764
168 Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE (2001) Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. J Urol 166: 19–23
169 Herr HW (2003) Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. J Urol 169: 943–945
170 Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR (1999) Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol 161: 449–454
171 Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE (2005) Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 23: 2358–2365
172 Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK (2000) Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int 85: 817–823
173 Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A (2005) Urinary diversion in high risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology 66: 299–304
174 Pycha A, Comploj E, Martini T, Trenti E, Mian C, Lusuardi L, Lodde M, Mian M, Palermo S (2008) Comparison of Complications in Three Incontinent Urinary Diversions. Eur Urol 54: 825–832
175 Hautmann RE, Paiss T (1998) Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol 159: 1845–1850
176 Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E, Tornqvist H (2001) Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. Eur Urol 40: 632–640
177 Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, Thüroff JW (2006) Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol 24: 315–318
178 Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE (2006) Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 24: 305–314
179 Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD (1999) Neoplasia after ureterosigmoidostomy. Dis Colon Rectum 42: 1632–1638
180 Gerharz EW, Turner WH, Kalble T, Woodhouse CR (2003) Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. BJU Int 91: 143–149
181 Gschwend JE, Dahm P, Fair WR (2002) Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. Eur Urol 41: 440–448
182 Naslund I, Nilsson B, Littbrand B (1994) Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer. A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. Acta Oncol 33: 397–402
183 Horwich A, Dearneley D, Huddart R (2005) A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. Radiother Oncol 75: 34–43
184 Milosevic und Gospodarowicz (2002)
185 Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, cheda A, Bertocchi M, Somensari A, Buglione M, Magrini SM (2006) Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. Clin Oncol (R Coll Radiol) 18: 52–59
186 Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, Fosså SD, Uscinska BM, Parmar MK (2000) A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 379–388
187 Bradley BA, Wajsman Z. The role of chemotherapy and radiation in organ-preservation strategies for muscle-invasive bladder cancer. World J Urol 20:167–174, 2002
188 Dunst J, Diestelhorst A, Kuhn R, Muller AC, Scholz HJ, Fornara P (2005) Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer. Strahlenther Onkol 181: 632–637
189 Pos FJ, Hart G, Schneider C, Sminia P (2006) Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: what dose and fractionation schedule to choose? Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 1168–1171
190 Haresh KP, et al (2007) A prospective study evaluating surgery and chemo radiation in muscle invasive bladder cancer. J cancer Res Ther 3: 81–85
191 Gogna N, Matthews J, Turner S, Mameghan H, Duchesne G, Spry N, Berry M, Keller J, Tripcony L (2006) Efficacy and tolerability of concurrent weekly low dose cisplatin during radiation treatment of localised muscle invasive bladder transitional cell carcinoma: a report of two sequential Phase II studies from the Trans Tasman Radiation Oncology Group. Radiother Oncol 81: 9–17
192 Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al (1996) Improved Local Control of Invasive Bladder Cancer by Concurrent Cisplatin and Preoperative or Definitive Radiation. J Clin Oncol 14: 2901–2907
193 Krogh J, Kvist E, Rye B (1991) Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol 67: 32–36

194 Petrovic SD (1975) Epidemiology and treatment of renal pelvic and urothelial tumors. J Urol 114: 858
195 Craig M, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehborn CG (1998) Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30 year experience in 252 patients. Urology 52: 594–601
196 Munoz JJ, Ellison LM (2000) Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 164: 1523–1525
197 Jensen OM, Knudsen JB, McLaughlin JK, Sørensen BL (1988) The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. Int J Cancer 41: 557–561
198 Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J, Gerkins V, Henderson BE (1989) Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 49: 1045–1048
199 Rübben H, Jakse G (2007) Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom. In: Rübben H (Hrsg.) Uroonkologie, 4. Auflage. Springer, Berlin. S. 277–299
200 Babaian RJ, Johnson DE (1980) Primary carcinoma of the ureter. J Urol 123: 357–359
201 Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH (2000) Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. J Urol 164: 1901–1904
202 Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI (2000) Limitation of computer tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. Urology 56: 930–934
203 Kemper J, Adam G, Nolte-Ernsting C (2006) Moderne Diagnostik des oberen Harntraktes mittels Mehrschicht-CT-Urographie. Rofo 178: 1086–1094
204 Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R (1997) Is routine excretory urography necessary at first diagnostis af bladder cancer? J Urol 157: 480–481
205 Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. (2000) Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol 40: 1183–1187
206 Guarnizo E, Pavlovich CH, Seiba M, Carlson DZ, Vaugham ED, Sosa RE (2000) Ureteroscopic biopsy of upper tract Urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 163: 52–55
207 Brown GA, Busby JE, Wood CG, Pisters LL, Dinney CP, Swanson DA, Matin SF (2006). Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? BJU Int: 1176–1180
208 Gill IS, Sung GT, Hobart MG, Savage SJ, Meraney AM, Schweizer DK, Klein EA, Novick AC (2000) Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. J Urol 164: 1513–1522
209 McNeill SA, Chrisofos M, Tolley DA (2000) The long-term outcome after laparoscopic nephroureterectomy: a comparison with open nephroureterectomy. BJU Int 86: 619–623
210 Hsueh TY, Huang YH, Chiu AW, Huan SK Lee YH (2007) Survival analysis in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma: a comparison between open and hand-assisted laparoscopic nephrorureterectomy. BJU Int 99: 632–636
211 Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky A (1998) Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. J Urol 160: 703–706
212 Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Ericstad MD, Roehrborn CG (1998) Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. Urology 52: 594–601
213 Leitenberger A, Beyer A, Altwein JE (1996) Organ-sparing treatment for ureteral carcinoma? Eur Urol 29: 272–278
214 Ubrig B, Renner K, Fallahi M, Roth S (2005) Gibt es Indikationen zur organerhaltenden Tumorresektion bei Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes? Aktuelle Urol 36: 136–141
215 Matsuoka K, Iida S, Noda S (2003) Transurethral Endoscopic Treatment of Upper Urinary Tract Tumors Using a Holmium:YAG Laser. Lasers Surg Med 32: 335–340
216 Mugiya S, Maruyama S, Nagae H (2003) Retrograde endoscopic laser therapy for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 10: 371–376
217 Mills IW, Laniado ME, Patel A (2001) The role of endoscopy in the management of patients with urinary tract transitional cell carcinoma. BJU Int 87: 150–162
218 Johnson GB, Grasso M (2005) Ureteroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Curr Opin Urol 15: 89–93
219 Tomatis L, Neuzillet Y, Carcenac A, Nahon O, Lay F, Coulange C (2006) Endoscopic management of urothelial tumours of the upper urinary tract [französisch]. Prog Urol 16: 151–154
220 Böhle A (2000) Editorial: BCG perfusion in upper urinary tract. Eur Urol 38: 705
221 Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, Sasaki S, Kohri K (2006) Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guerin therapy. Int J Urol 13: 340–344

222 Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W (2004) Adjuvant radiotherapy with and without conrurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 172: 1271–1275
223 Oosterlinck W, Solsona E, van der Mejden AP, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Lobel B (2004) EAU Guidelines on diagnostic and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol 46: 147–154
224 Hong B, Park S, Hong JH, Kim CS, Ro JY, Ahn H (2005) Prognostic value of lymphovascular invasion in transitional cell carcinoma of upper urinary tract. Urology 65: 692–696
225 Munoz D, Rebassa M, Hidalgo F, Riera V, Malleu A, Guttierez C (1999) Upper urinary tract tumors: results of treatment and follow-up. Arch Esp Urol 52: 333
226 Morioka M, Jo Y, Furakawa Y, Kinugawa K, Sone A, Matsuki T, Kobayashi T, Fujii T, Tanaka H (2001) Prognostic factors for survival and bladder recurrence in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Int J Urol 8: 366–333
227 Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, Micic S, Hadzi-Djokic J, Vuksanovic A, Simic T (2007) Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia. BJU Int 99: 1357–1362
228 Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC (1985) Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 133: 403–407
229 Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N (1989) Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 64: 2448–2458
230 Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L (2001) Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 19: 2638–2646
231 Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA (1992) A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 10: 1066–1073
232 Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG (1990) A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 8: 1050–1055
233 Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA (2004) Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 22: 220–228
234 Dreicer R, Manola J, Roth B, See W, Kuross S, Edelman MJ, Wilding G (2003) ECOG 4897: Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 384
235 Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM, Moore DF, Smith TL, Williams D, Logothetis CJ (2002) Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. J Clin Oncol 20: 1361–1367
236 Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ, Trump D (1997) Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol 15: 2564–2569
237 Sternberg C, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L (2005) Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors. J Clin Oncol 23: 384s (abstract 4528)
238 Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez RP, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF (2000) Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 18: 3068–3077

239 Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 23:4602–4608
240 Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, Saenz A, Lopez-Brea M, Font A, Nogue M, Bastus R, Climent MA, de la Cruz JJ, Albanell J, Banus JM, Gallardo E, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J (2000) Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. J Clin Oncol 18: 3247–3255
241 Soto Parra H, Cavina R, Latteri F, Sala A, Dambrosio M, Antonelli G, Morenghi E, Alloisio M, Ravasi G, Santoro A (2002) Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. Ann Oncol 13: 1080–1086
242 Lippert C, Koser M (2001) Gemcitabine and cisplatinum in a 21-day schedule in the first-line treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma: preliminary results of a phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 20: (abstract 783)
243 Redman BG, Smith DC, Flaherty L, Du W, Hussain M (1998) Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 16: 1844–1848
244 Small EJ, Lew D, Redman BG, Petrylak DP, Hammond N, Gross HM, Eastham JA, Crawford ED (2000) Southwest Oncology Group study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. J Clin Oncol 18: 2537–2544
245 Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, Mick R, Ramchandani P, Holroyde C, Armstead B, Fox K, Wein A (1998) Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. J Clin Oncol 16: 255–260
246 Zielinski CC, Schnack B, Grbovic M, Brodowicz T, Wiltschke C, Steger G, Pfluger H, Marberger M (1998) Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: results of a phase II trial. Br J Cancer 78: 370–374
247 Mottet-Auselo N, Bons-Rosset F, Costa P, Louis JF, Navratil H (1993) Carboplatin and urothelial tumors. Oncology 50 (Suppl 2): 28–36
248 Carteni G, Dogliotti L, Crucitta E, Martoni A, Siena S, Onat H, Bertetto O, Bono AV, Amadori D, Marini L (2003) Phase II randomised trial of gemcitabine plus cisplatin and gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 384
249 Dash A, Koppie T, Vora K, Bochner B, Galsky MD (2005) The impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. ASCO, Abstr. #4586
250 Bonfil RD, Russo DM, Binda MM, Delgado FM, Vincenti M (2002) Higher antitumor activity of vinflunine than vinorelbine against an orthotopic murine model of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Oncol 7: 159–166
251 Clinical Protocol CA183002: A multicenter, randomized double-blind phase II/III study in the first-line treatment of advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium comparing Vinflunin/Gemcitabine to Placebo/Gemcitabine in patients who are ineligible to receive ciplatin-based therapy. Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb Research Institute, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492
252 Paz-Ares L, Tabernero J, Moyano A, Rifa J, Alonso S, Marcuello E, Gonzales A, Castellano D, Hérnandez S, Cortés-Funes H (1998) Significant activity of the multi-targeted antifolate MTA (LY231514) in advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder: results of a phase II trial. Ann Oncol 9: abstract 292
253 Zai S, Castagneto B, Marenco D, Botta M (2003) Gemcitabine monochemotherapy in elderly patients with advanced bladder carcinoma: Response to treatment and its correlation with the comprehensive geriatric assessment. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 425
254 Sweeney (2006)
255 Von der Maase H, Lehmann J, Gravis F, Joensuu H, Geertsen PF, Gough J, Chen G, Kania M (2006) A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. Ann Oncol 10: 1533–1538
256 Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG (1999) Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173–3181
257 Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, de la Cruz JJ, Guillem V, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J (2002) Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95: 751–757
258 Otto T, Krege S, Suhr J, Rübben H (2001) Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology 57: 55–59

259 Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, Millikan RE (2004) Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M.D. Anderson experience. J Urol 171: 145–148
260 Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, Grossman HB, Dinney CP, Swanson DA, Pisters LL (2003) Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol 169: 2113–2117
261 Lehmann J, AUO study group (2007) Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent – the German experience (AUO AB 30/35). J Clin Oncol, submitted
262 Bannowsky A, Wefer B, Naumann M, Hamann M, Hautmann S, Jünemann KP (2005) Second-line-Polychemotherapie beim metastasierten Urothelkarzinom des Nierenbeckens. Andauernde partielle Remission nach 18 Kursen Gemcitabin/Paclitaxel trotz 24 Kursen Gemcitabin/Cisplatin im "stable disease". Urologe A 44: 915–917
263 Lehmann J, Retz M, Siemer S, Schreiner U, Zwergel U, Stockle M (2006) Long-term survival under maintenance gemcitabine chemotherapy for metastasic transitional cell carcinoma. Int J Urol 13: 1035–1036
264 Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P; German Association Of Urologic Onkology (AUO) Bladder Cancer Study Group (2006) Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). Int J Clin Pract 60: 27–31
265 Retz M, Lehmann J (2005) Molekulare Prognosemarker des Harnblasenkarzinoms. In: Lehmann J, Retz M, Stöckle M (Hrsg.) Neue Perspektiven in der Behandlung des Blasenkarzinoms. Springer, New York, Heidelberg
266 Hussain M, Petrylak DP, Dunn R, Vaishampayan U, Lara PN, Chatta G, Nanus D, Glode L, Trump D, Chen H, Smith DC (2005) Trastuzumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine in Advanced HER2-positive Urothelial Carcinoma: Results of a Multi-Center Phase II NCI Trial. J Clin Oncol 23: 379s (abstract 4507)
267 Petrylak DP, Faulkner JR, van Veldhuizen PJ, Mansukhani M, Crawford ED (2003) Evaluation of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: a Southwest Oncology Group Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 403
268 Pegram MD, Slamon DJ (1999) Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. Semin Oncol 26: 89–95
269 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH (2004) Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. J Clin Oncol 22: 777–784
270 Wülfing C, Machiels J, Richel D, Grimm M, Treiber U, de Groot M, Beuzeboc P, Farrell J, Stone N, Leopold L, El-Hariry I (2005) A single arm, multicenter, open label, ph II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 23: 401s (abstract 4594)
271 Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS (2001) Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 7: 1957–1962
272 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350: 2335–2342
273 Beekman KW, Bradley KW, Hussain M (2007) New molecular targets and novel agents in the treatment of advanced urothelial cancer. Semin Oncol 34: 154–164
274 Abol-Enein H, El Makresh M, El Baz M, Ghoneim M (1997) Neo-adjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled, prospective randomized study. Br J Urol 80: 49
275 Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P, Monfardini S, Pagano F, Cosciani S, Lembo A, Anselmo G, Signorelli G, Lavelli D (1999) Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase III trial. J Urol 161: 264
276 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP, Raghavan D, Crawford ED (2003) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 349: 859–866
277 International collaboration of trialists (1999) Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet 354: 533–540
278 Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E (1996) Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol 155: 1903–1906

279 Martinez-Pineiro JA, Gonzalez MM, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, Escudero A, Jimenez CF, Isorna S (1995) Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol 153: 964–973
280 Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F, Barlebo H, Colstrup H, Engelholm SA, Krarup T, Madsen EL, Meyhoff HH, Mommsen S, Nielsen OS, Pedersen D, Steven K, Sorensen B (2002) Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. Acta Oncol 41: 447–456
281 Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, Malmstrom PU (2002) Neoadjuvant Cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol 36: 419–425
282 Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, Dunn J, Boulas J, Latief T (1991) Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 67: 608–615
283 Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 48: 202–205
284 Raghavan D (2003) Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer. Cancer 97: 2083–2089
285 Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Tsunoda T, Shuin T, Miki T, Namiki M, Kohri K, Matsushita Y, Fujioka T, Nakamura Y (2005) Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. Clin Cancer Res 11: 2625–2636
286 Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, Dexeus FH, Sella A, Ogden S, Smith T, Swanson DA, Babaian RJ, Wishnow KI (1988) Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol 6: 1590–1596
287 Freiha F, Reese J, Torti FM (1996) A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 155: 495–499
288 Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S (1991) The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 145: 459–464
289 Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thüroff JW, Huber C, Hohenfellner R (1992) Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 148: 302–306
290 Sylvester R, Sternberg C (2000) The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol 11: 851–856
291 Otto T, Börgermann C, Krege S, Rübben H (2001) Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer [pT3/pT4a,pN1–2,M0] – a phase III study. Eur Urol 39 (Suppl 2): 147
292 Pianezza O, Meneguelo M, Merlo F, Feroldi L, Parma P, Fandella A, Martini E, Saredi G, Lovisolo JA, Bono AV (2003) Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer: long-term follow-up of a multicenter study. J Urol 169 (Suppl): 337
293 Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, Markwalder R, Senn E, Sonntag RW (1994) Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 152: 81–84
294 Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 48:189–199
295 Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, Albers P, Frohneberg D, Becker T, Funke PJ, Walz P, Langbein S, Reiher F, Schiller M, Miller K, Roth S, Kälble T, Sternberg D, Wellek S, Stöckle M (2005) Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 23: 4963–4974
296 Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG (2003) Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. J Urol 170: 35–41
297 Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG (2006) Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol 176: 486–92
298 Presant CA (1984) Quality of life in cancer patients. Who measures what? Am J Clin Oncol 7: 571–573
299 Slevin ML, Plant H, Lynch D, Drinkwater J, Gregory WM (1988) Who should measure quality of life, the doctor or the patient? Br J Cancer 57: 109–112

300 Velikova G, Wright P, Smith AB, Stark D, Perren T, Brown J, Selby P (2001) Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records. J Clin Oncol 19: 2064–2073
301 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85: 365–376
302 O'Shaughnessy JA, Wittes RE, Burke G, Friedman MA, Johnson JR, Niederhuber JE, Rothenberg ML, Woodcock J, Chabner BA, Temple R (1991) Commentary concerning demonstration of safety and efficacy of investigational anticancer agents in clinical trials. J Clin Oncol 9: 2225–2232
303 Roychowdhury DF, Hayden A, Liepa AM (2003) Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. J Clin Oncol 21: 673–678
304 Torrance GW (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis 40: 593–603
305 Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonneterre J (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. Pharmacoeconomics 10: 504–521
306 Robinson P, von der Maase H, Bhalla S, Kielhorn A, Aristides M, Brown A, Tilden D (2004) Cost-utility analysis of the GC versus MVAC regimens for the treatment of locally advanced or metastatic bladder cancer. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 1: 27–38

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Das Nierenzellkarzinom

N. Zantl, M. Staehler, T. Maurer, N. Haseke, B. Liedl, C. Hofer, R-T. Hoffmann, G. Weirich, F. Zimmermann, M. Siebels

Epidemiologie

Das Nierenzellkarzinom ist mit einer Häufigkeit von 3 % aller Tumoren im Erwachsenenalter der dritthäufigste Tumor der Harnwege [1, 2] und steht an sechster Stelle aller krebsbedingten Todesursachen [3]. Mehr als 40 % der Patienten mit Nierenzellkarzinom versterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung an ihrem Tumor (Fünf-Jahres-Überlebensrate 60 %) [4, 5]. Damit ist das Nierenzellkarzinom der tödlichste aller Tumoren, die ihren Ursprung im Harntrakt haben. Männer erkranken mit einem Verhältnis von 3 : 2 häufiger am Nierenzellkarzinom als Frauen [5]. Der Altersgipfel des Nierenzellkarzinoms liegt im sechsten und siebten Lebensjahrzehnt [6]. Geographisch sind die Erkrankungsraten in Asien niedriger als in den USA und Kanada. Die höchsten Erkrankungsraten liegen in Europa [7].

Die Inzidenz steigt beim Nierenzellkarzinom derzeit um ca. 2,5 % pro Jahr an (und damit um mehr als 30 % in den letzten zwei Jahrzehnten, in den USA sogar um geschätzte 126 % in den letzten 5 Jahrzehnten) [6, 8]. Allerdings ist dies vermutlich nicht alleine auf eine real zunehmende Inzidenz zurückzuführen, bedingt durch die weite Verbreitung und Zunahme zahlreicher Risikofaktoren für das Nierenzellkarzinom, sondern auch auf deutliche Fortschritte bezüglich Diagnosestellung, Staging und Therapie des Nierenzellkarzinoms in den letzten zwei Jahrzehnten. Aktuelle Auswertungen klinischer Daten haben zudem gezeigt, dass die frühzeitige Diagnose von inzidentellen Nierenzellkarzinomen als Zufallsbefund zunimmt. Es ist allgemein akzeptiert, dass die Ursache hierfür v. a. im zunehmenden Einsatz und in der zunehmenden Qualität von bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie liegt [6, 9, 10, 11, 12]. Interessanterweise sind es vor allem Frauen und Senioren, bei denen die inzidentellen Nierenzellkarzinome gefunden werden [13, 14, 15]. Möglicherweise spiegelt sich hier das Phänomen wider, dass Frauen und ältere Menschen häufiger den Arzt aufsuchen und auch „Routine-Check-ups“ durchführen lassen [14]. Bei den Zufallsbefunden handelt es sich zu einem großen Anteil um kleine Tumoren, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch nicht metastasiert sind und damit durch lokal therapeutische Maßnahmen gut behandelbar sind [6, 8]. Dies hat zu einer Verbesserung der Überlebensraten von selektionierten Patientengruppen geführt und eine allgemeine Änderung des natürlichen Verlaufs von Patienten mit Nierenzellkarzinom ausgelöst [8].

Neben diesen erfreulichen Trends bezüglich der frühen Diagnose von inzidentellen Nierenzellkarzinomen und Nierenzellkarzinomen in frühen Stadien steigt jedoch auch die Inzidenz von weiter fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen an. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen bereits 25 bis 30 % der Patienten Metastasen auf. Nach kurativer Therapie metastasieren weitere 20 bis 40 % der Patienten [16], so dass letztendlich mehr als 60 % aller Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Metastasierung erleiden [17]. Nach Diagnosestellung einer Metastasierung beträgt das mittlere Überleben nur noch 6 bis 12 Monate. Nach zwei Jahren leben nur noch 10 bis 20 % aller metastasierten Patienten [18, 19] (Tabelle 1). Zudem ist auch die Mortalitätsrate des Nierenzellkarzinoms überall in der Welt

Tabelle 1. Übersicht über die Metastasierungs-Inzidenz und die Überlebenscharakteristik beim metastasierten Nierenzellkarzinom.

Metastasierung bei Erstdiagnose	~ 25–30 %
Metastasierung nach kurativer Therapie	~ 20–40 % [16]
Metastasierung gesamt	> 60 % [17]
Mittleres Überleben nach Metastasierung	~ 6–10 Monate
2-Jahres-Überlebensrate nach Metastasierung	~ 10–20 % [19]

kontinuierlich angestiegen [2, 20, 21, 22]. Daher kann die Diagnose von inzidentellen Nierenzellkarzinomen durch den liberalen Einsatz von bildgebenden Verfahren nicht allein die ansteigende Inzidenz des Nierenzellkarzinoms erklären.

Risikofaktoren

Obwohl eine Vielzahl an chemischen und biologischen Substanzen als Risikofaktoren für ein Nierenzellkarzinom diskutiert wird, sind die Ursachen heute noch nicht gänzlich geklärt. Die Ergebnisse der derzeit verfügbaren epidemiologischen Studien weisen mit hoher Evidenz Rauchen, Adipositas und Bluthochdruck als Risikofaktoren für das Nierenzellkarzinom aus. Berufliche Belastung mit Asbest, Lösungsmitteln, Dieselabgasen, Cadmium, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Blei u. a. sowie die polyzystischen Nierenerkrankungen, die Dialyse bei Niereninsuffizienz und die Immunsuppression, z. B. infolge einer Transplantation, werden als Risikofaktoren diskutiert, wobei die Studienlage hierzu widersprüchlich ist [23, 24].

Pathologie

Die primären Nierenzellkarzinome werden nach ihrem Ursprung klassifiziert in epitheliale, mesenchymale oder blastemische Tumoren [25] (Tabelle 2). Dabei überwiegt bei Erwachsenen bei weitem das Nierenzellkarzinom mit rund 85 % der Nierentumoren gegenüber den gutartigen Entitäten wie Onkozytom und Angiomyolipom, den Urothel- und Plattenepithelkarzinomen sowie den sehr seltenen Sarkomen.

Definition

Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste tumoröse Raumforderung der Niere und macht etwa 80 bis 85 % der Nierentumoren aus. Frühere Bezeichnungen sind Grawitz-Tumor, Hypernephrom und Adenokarzinom der Niere. Das Nierenzellkarzinom setzt sich aus mehreren Entitäten zusammen, die 1997 im „Heidelberger Workshop“ in 5 Haupttypen klassifiziert wurden [25]:

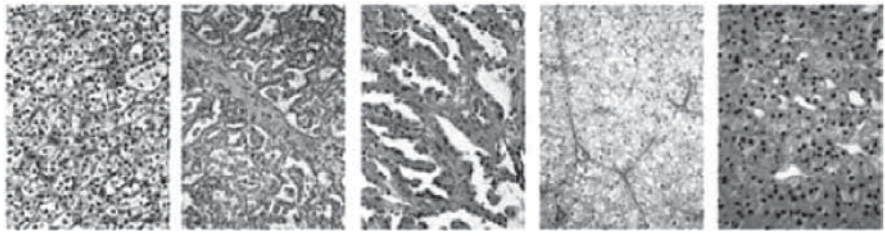
1. Konventionelles oder gemeines Nierenzellkarzinom (u. a. klarzelliges Nierenzellkarzinom und eosinophiles oder granuläres Nierenzellkarzinom) (70 % aller Nierentumoren [26, 27])
2. Chromophobes Nierenzellkarzinom (5 % aller Nierentumoren [26])
3. Papilläres (oder chromophiles) Nierenzellkarzinom (10 bis 15 % aller Nierentumoren [26, 27])
4. Sammelrohr-Karzinom und medulläres Nierenkarzinom (< 1 % aller Nierentumoren [26, 27])
5. Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom (4–5 % aller Nierentumoren)

Diese Klassifikation basiert auf dem gegenwärtigen genetischen Wissensstand und korreliert mit den morphologischen Charakteristiken und dem evolutionären Verhalten dieser Neoplasmen [27, 28]. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Tumorentitäten in einer großen Multizenterstudie mit 4063 Patienten aus 8 urologischen Zentren [29].

Tabelle 2. Die Heidelberg-Klassifikation adulter Nierentumoren [25].

Epitheliale Tumoren	
Benigne	Maligne
Kortikales papilläres Adenom Renales Onkozytom Juxtaglomerulär-Zelltumor Metanephrisches Adenom	Nierenzellkarzinom – Klarzelliger Typ – Chromophober Typ – Papillärer Typ – Sammelrohr-Karzinom und medulläres Nierenzellkarzinom – Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom
Mesenchymale Tumoren	
Benigne	Maligne
Angiomyolipom Medulläres Fibrom Leiomyom Lipom Hämangiom Lymphangiom, …	Sarkome (Leiomyosarkom, Liposarkom, malignes fibröses Histiozytom, …) Lymphom
Blastemische Tumoren	
Mesoblastisches Nephrom Adultes Nephroblastom Klarzelliges Sarkom	
Neuroendokrine Tumoren	
Karzinoid Primitiver neuro-ektodermaler Tumor (pnet)	
Metastasen	

Tabelle 3. Häufigkeiten der wichtigsten Nierentumoren [29].



Alle	75 %	5 %	10 %	5 %	5 %
Maligne	88 %	9,7 %		2,6 %	

Herkunft

Das Nierenzellkarzinom entsteht wahrscheinlich aus Epithelien des Nierentubulus. Die meisten Nierenzellkarzinomen entstehen dabei aus dem proximalen Tubulus. Das Sammelrohr-Karzinom und das chromophobe Nierenzellkarzinom scheinen jedoch aus dem Sammelrohr und damit dem distalen Nephron zu entstehen [30, 31].

Die fünf Haupttypen

Das klarzellige Nierenzellkarzinom

Das konventionelle Nierenzellkarzinom kommt normalerweise solitär vor. Allerdings tritt es in 4 % der Fälle multifokal in einer Niere auf und in 0,5 bis 3 % der Fälle sogar bilateral. In den meisten Fällen ist das Nierenzellkarzinom von einer Pseudokapsel umgeben und somit vom übrigen Nierenparenchym bzw. von Nachbarstrukturen und -organen deutlich abgegrenzt, meist sogar noch im lokal sehr ausgedehnten und fortgeschrittenen Stadium. Dabei kann das Nierenzellkarzinom eine enorme Größe entwickeln, sogar Durchmesser von mehr als 15 cm sind möglich. Die Schnittfläche von konventionellen Nierenzellkarzinomen weist unterschiedliche Farben auf, von goldgelb über beige und weißlich bis hin zu braun und schwarz. Dies ist ein Zeichen einer häufig vorkommenden, mehr oder weniger stark ausgeprägten Einblutung oder Nekrose (Abbildung 1). Eine Ausbildung von Tumorzapfen, die ins Lumen der V. renalis oder der V. cava, sogar bis in den rechten Vorhof reichen können, ist möglich. Zysten können in Verbindung mit dem konventionellen Nierenzellkarzinom in zwei Formen auftreten: 1. als Nierenzysten mit Ausbildung eines Nierenzellkarzinoms in der Zystenwand beim Zystenwand- oder Zystengrund-Karzinom; 2. in Form des zystischen Nierenzellkarzinoms, das mikroskopisch multiple kleine Zysten aufweist und in der Regel ein niedriges malignes Potential aufweist [32].

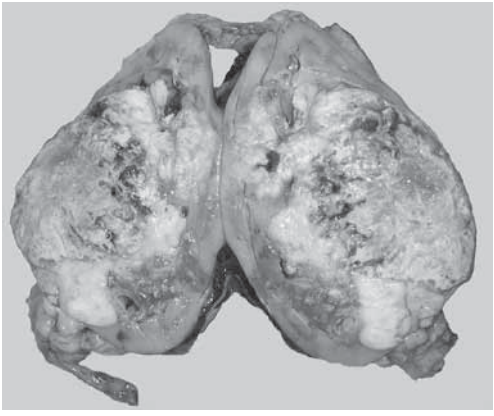


Abbildung 1. Aufgeschnittenes Op-Präparat eines klarzelligen NZK mit 12 cm Durchmesser.

Histologisch ist das konventionelle Nierenzellkarzinom durch ein helles „Vakuum-Zytoplasma“ gekennzeichnet, das durch Herauslösen des lipid- und glykogenreichen Zytoplasmas durch die üblichen histologischen Präparationsmethoden entsteht. Diese „klaren Zellen“ sind häufig mit einer variablen Anzahl von eosinophilen Zellen durchmischt. Die Zellkerne weisen unterschiedliche Größe und Form auf, worauf das in der Regel angewandte viergradige „Fuhrmann-Grading“ basiert. Das architektonische Muster kann azinär, tubulär (alveolär), zystisch oder solide ausgebildet sein. Typisch ist eine reich ausgebildete weit verzweigte Vaskularisierung [26, 33].

Das papilläre oder chromophile Nierenzellkarzinom

Das papilläre oder chromophile Nierenzellkarzinom ist durch zytogenetische Abnormalitäten deutlich von den übrigen Nierenzellkarzinomen abgegrenzt [27]. Es muss größer als 0,5 cm sein, um von einem papillären kortikalen Adenom abgegrenzt zu werden, da beide eine äußerst ähnliche mikroskopische Morphologie aufweisen [34]. Es ist von einer dicken Pseudokapsel umgeben, oft peripher an einem Pol gelegen und auf die Nierenrinde begrenzt. Die Schnittfläche variiert von blass bis gelb und ist von weicher Konsistenz. Intratumorale Einblutung und Nekrose sind häufig. Papilläre Nierenzellkarzinome sind häufiger multifokal (in 39 % der Fälle) oder bilateral (in 4 % der Fälle) als andere Nierentumoren. Sie sind häufig mit kortikalen Adenomen assoziiert [35].

Papilläre Nierenzellkarzinome sind histologisch durch ein Bild prädominanter papillärer oder tubulo-papillärer Architektur gekennzeichnet, ohne klarzellige Anteile [35]. Die histologische Subklassifizierung von papillären Nierenzellkarzinomen in Typ 1 und Typ 2 ist klinisch bedeutsam, da diese Typen unabhängige Prognose-Parameter sind, wobei Typ-2-Tumoren eine schlechtere Prognose aufweisen. [36]. In Typ-1-Tumoren sind die Zellen, die die Papillen bedecken, kleine Zellen mit blassem Zytoplasma und kleinen Zellkernen mit unverdächtigen Nukleoli, wohingegen in den Typ-2-Tumoren die Zellen

größer sind, eosinophil, pseudo-geschichtet und größere Kerne mit größeren und prominenten Nukleoli aufweisen.

Das chromophobe Nierenzellkarzinom

Das chromophobe Nierenzellkarzinom entsteht nach heutiger Vorstellung aus den Zellen zwischen den Sammelrohren. Es hat eine bessere Prognose als die anderen Nierenzellkarzinome, trotzdem ist eine fatale Entwicklung mit Metastasierung und Tod möglich [37, 38]. Der Tumor ist gut umschrieben, die Schnittfläche beige bis hellbraun, manchmal auch grau oder gelb. Nekrosen oder Einblutungen kommen in der Regel nicht vor [26].

Histologisch weisen die Zellen abundante zytoplasmatische Mikrovesikel auf. Die Architektur ist in der Regel solide. Die Zellen weisen stark unterschiedliche Größen auf und wirken häufig wegen reichlichen Zytoplasmas wie „Pflanzenzellen". Die Mikrovesikel können in der „Hale-colloidal-iron-Technik" blau gefärbt werden [26]. Das chromophobe Nierenzellkarzinom muss vom Onkozytom differenziert werden. Beide Tumoren haben den gleichen zellulären Ursprung. Die Differenzierung gelingt häufig mit morphologischen Kriterien und der „Hale-colloidal-iron-Technik" [39].

Das Sammelrohr-Karzinom

Diese sehr seltene Entität weist ein hoch variables morphologisches Muster auf, was die Diagnose schwierig macht. Es hat einen aggressiven klinischen Verlauf, hat oft schon bei Diagnosestellung metastasiert und schreitet schnell voran. Die mittlere Größe ist mit 5 cm geringer als bei anderen Nierenzellkarzinom-Varianten. Der Tumor liegt gewöhnlich im Nierenmarkbereich, verdrängt das Kelchsystem und weist oft irreguläre Ausdehnungen in die benachbarte Nierenrinde auf. Er ist in der Regel weiß-grau und fest. Manchmal kann er auch zystisch sein. In der Regel kommen Einblutungen und Nekrosen nicht vor [26]. Histologisch besteht das Sammelrohr-Nierenzellkarzinom aus tubulären Strukturen, die mehr oder weniger stark dilatiert sind. Manchmal kommen auch papilläre Strukturen vor [26].

Unklassifizierte Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome werden als „unklassifiziertes Nierenzellkarzinom" eingeordnet, wenn sie aufgrund der makroskopischen und mikroskopischen Kriterien in keine der o. g. Gruppen klassifizierbar sind. Das kommt in 4 bis 5 % der Fälle vor [27].

Die sarkomatoide Entartung des Nierenzellkarzinoms

Das sarkomatoid entartete Nierenzellkarzinom wird nicht mehr als eigene Entität angesehen, sondern es scheint aus allen Formen des Nierenzellkarzinoms entstehen zu können und Ausdruck besonders aggressiven Verhaltens zu sein [25, 27]. Die sarkomatoid entarteten Regionen stellen sich normalerweise weiß dar, sind schlecht definiert und reich an Einblutungen und Nekrosen. Mikroskopisch weisen die oft atypischen Zellen ein spindelförmiges, sarkomatös wirkendes Zytoplasma auf. Diese Zellen können durch ihre Reaktion mit epithelialen Antikörpern gegen Sarkome differenziert werden [26].

Molekulare Pathogenese

Das klarzellige Nierenzellkarzinom

Die von-Hippel-Lindau-Erkrankung ist ein seltenes, autosomal dominantes, familiäres malignes Syndrom, das im Wesentlichen aus Retina-Angiomen, Hämangioblastomen des ZNS, Phäochromozytomen und klarzelligen Nierenzellkarzinomen besteht. Das von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen (VHL) wurde 1993 identifiziert [40]. Bei erkrankten Patienten ist ein VHL-Allel mit einer Mutation vererbt. Assoziierte fokale Läsionen wie das Nierenzellkarzinom entspringen aus der Inaktivierung des normalen (Wild-Typ) VHL-Allels. Bemerkenswerterweise scheinen Defekte im VHL-Gen auch für ungefähr 60 % der Fälle des sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinoms verantwortlich zu sein, was einem großen Anteil der Nierenzellkarzinome entspricht [41]. Das VHL-Protein, d. h. das Produkt des VHL-Gens, funktioniert als Tumorsuppressor. Es führt zu einer

Wachstumsinhibition, wenn man es in Nierenzellkarzinom-Zellkulturen wieder hineintransfiziert [42]. Das VHL-Protein inhibiert normalerweise die Expression Hypoxie induzierbarer Gene, darunter verschiedene Proteine, die in verschiedene Prozesse involviert sind, wie z. B. die Angiogenese (z. B. vascular endothelial growth factor = VEGF), das Zellwachstum (z. B. transforming growth factor α = TGF-α), die Glukoseaufnahme (z. B. der GLUT-1 Glukose-Transporter) und den Säure-Basen-Haushalt (z. B. die carbonic anhydrase IX = CA 9) [43]. Bei einem Verlust des VHL-Proteins werden diese Proteine überexprimiert und schaffen so ein Mikro-Environment, das die Proliferation epithelialer Zellen fördert. Auf diese Weise verhalten sich Zellen ohne das VHL-Protein auch unter normoxämischen Bedingungen, als ob sie hypoxisch wären. Einige VHL-Proteine dienen als Rezeptor-Untereinheit eines Ubiquitin-Ligase-Komplexes, der die Ubiquitinierung (d. h. die Ubiquitin-Markierungen) und damit den proteolytischen Abbau von Proteinen bewirkt [44, 45]. Das VHL-Protein bindet direkt die Transkriptions-Aktivatoren der Hypoxie induzierbaren Faktoren 1α (HIF-1α) und 2 (HIF-2α) und destabilisiert diese [46]. Weiterhin bewirkt das VHL-Protein die Ubiquitinierung und den Abbau von HIF-1 [47, 48]. Diese VHL regulierten Signalwege und haben sich als potente Ziele für Therapien des klarzelligen Nierenzellkarzinoms herauskristallisiert. So sind inzwischen Tyrosinkinaseinhibitoren und mTor-Inhibitoren für die Therapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen.

Abgesehen von der von-Hippel-Lindau-Erkrankung wurde ein familiäres Auftreten des Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit einer Translokation des Chromosoms 3p an einer fragilen Stelle bei 3p14 beschrieben [49]. Der Verlust des translozierten Chromosoms 3p führt wahrscheinlich zu einer Einbeziehung des VHL-Proteins in die Entstehung dieser Tumoren.

Das papilläre Nierenzellkarzinom

Das papilläre Nierenzellkarzinom kommt in verschiedenen familiären Erkrankungen vor. Das familiäre papilläre Nierenzellkarzinom ist eine autosomal dominante Erkrankung mit multiplem Auftreten des papillären NZK Typ 1. Das ursächliche Gen wurde auf Chromosom 7 identifiziert und kodiert MET, eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die normalerweise durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor aktiviert wird [50]. Das Chromosom 7 ist außerdem in 75 % aller sporadisch auftretenden papillären Nierenzellkarzinome verdoppelt [51].

Patienten mit dem hereditären Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom-Syndrom haben ein Risiko für kutane und uterine Leiomyome und solitäre papilläre Nierenzellkarzinome vom Typ 2 [52]. Gelegentlich treten auch Sammelrohr-Karzinome oder klarzellige Nierenzellkarzinome auf. Diese papillären Nierenzellkarzinome metastasieren früh und sind die aggressivsten der familiären Typen [53]. Ein weiteres Syndrom, das mit dem Auftreten von papillären Nierenzellkarzinomen in Verbindung steht, ist das hereditäre Paraganglioma-Syndrom.

Das Onkozytom und das chromophobe Nierenzellkarzinom

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD-Syndrom) ist eine seltene, autosomal dominante Erkrankung, die durch Haarfollikel-Hamartome des Gesichts und des Halses charakterisiert ist. Ca. 15 % der betroffenen Patienten leiden unter multiplen Nierentumoren, die meist chromophobe oder gemischt chromophobe Nierenzellkarzinome und Onkozytome sind. Gelegentlich können bei Patienten mit dem BHD-Syndrom auch papilläre oder klarzellige Nierenzellkarzinome auftreten. Das BHD-Gen, das für das Syndrom verantwortlich gemacht wird, kodiert das Protein Folliculin, welches vermutlich ein Tumorsuppressor ist. BHD-Mutationen werden selten auch in sporadischen Nierenzellkarzinomen gefunden [51].

Symptomatik

Die klassische Symptomatik des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms besteht aus der Trias Flankenschmerz, Hämaturie und palpabler abdominaler Tumor. Heutzutage stellen sich jedoch nur noch wenige Patienten mit dieser Trias vor, sondern der Nierentumor fällt typischerweise als sonographischer oder CT-morphologi-

scher Zufallsbefund auf. Andererseits können, wie bei vielen anderen soliden Tumoren auch, unspezifische Symptome wie allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust oder Anämie zur Diagnose führen.

Diagnostik

Die Diagnostik umfasst insbesondere ein komplettes Staging inklusive der Evaluierung, ob Metastasen vorliegen. Bei der klinischen Untersuchungen muss besonderer Wert auf die Einschätzung des Allgemeinzustandes gelegt werden, welcher am besten nach den Kriterien der „Eastern Cooperative Oncology Group" klassifiziert wird (sogenannter ECOG-Status). Die Durchführung des Routinelabors sollte eine Messung des Hämatokrits sowie der Serumspiegel von Kreatinin, Kalzium und alkalischer Phosphatase sowie eine Urinanalyse für eine Proteinurie enthalten [51].

Bildgebende Verfahren

Die Leitlinien der Fachgesellschaften für Urologie (AUA – American Urological Association, EAU – European Association of Urology, DGU – Deutsche Gesellschaft für Urologie) sind sehr restriktiv bezüglich der bildgebenden Verfahren. Als Standarddiagnostik sind eine Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax sowie ein CT Abdomen/Becken mit Kontrastmittel i.v. und oral anzusehen.

Indikationen für weitere Untersuchungen können sich jedoch im Einzelfall individuell ergeben. Unklare Raumforderungen der Niere können häufig mit einer Drei-Phasen-CT der Niere oder einer Kernspintomographie bezüglich ihrer Dignität genauer eingeschätzt werden. Die Frage, ob ein Tumorzapfen in der Vena renalis oder Vena cava inferior vorliegt, bzw. wie weit nach distal oder proximal ein solcher Tumorzapfen reicht, kann mittels Kernspintomographie oder Dünnschicht-Computertomographie mit Kontrastmittelgabe und koronarer Rekonstruktion in der Regel gut abgeklärt werden [51]. Die Suche nach zerebralen Metastasen und Knochenmetastasen sollte den Fällen mit klinischem Verdacht vorbehalten bleiben. Zerebrale Metastasen sind mittels Computertomographie oder Kernspintomographie diagnostizierbar. *Staudenherz* zeigte in einer vorselektionierten Gruppe von 36 Patienten mit Knochenmetastasen eine Sensitivität von 10 bis 60 %, je nachdem wie er die diagnostische Grenze für das Vorliegen von Knochenmetastasen setzte. Gleichzeitig wurde bei allen Patienten die Ausdehnung der ossären Metastasierung unterschätzt [54]. Andere Studien bestätigen die niedrige Sensitivität des Skelettszintigramms [55]. Diese Daten legen eine eingeschränkte Wertigkeit des Skelettszintigramms in der Diagnostik des Nierenzellkarzinoms nahe. Beim Verdacht auf ossäre Metastasen ist eine low dose Ganzkörper-CT zu erwägen, die eine hohe Sensitivität für Knochenmetastasen aufweist.

Prognose

Die Abschätzung der Prognose ist ein wesentlicher Punkt im Behandlungsverlauf eines Patienten. Verschiedene Klassifikationen der Prognosefaktoren sind möglich. In Tabelle 4 ist die Klassifikation nach dem Konstitut der UICC (Union International Contre le Cancer) und des American Joint Committee on Cancer von 1997 angegeben. Entsprechend dieser Klassifikation werden die Prognosefaktoren in patientenspezifische, tumorspezifische und biomolekulare Marker eingeteilt. Die einzelnen Prognosefaktor-Gruppen werden im Folgenden erläutert. Zusammenfassend muss man sagen, dass eine gute prognostische Einschätzung anhand einzelner, unabhängiger Prognosefaktoren beim Nierenzellkarzinom nicht möglich ist. Ebenso wenig existieren bislang Tumormarker, die für eine Verlaufskontrolle eingesetzt werden können. Zur Prognoseeinschätzung des individuellen Patienten ist es sinnvoll, so genannte umfassende integrierte Staging-Systeme oder prädiktive Nomogramme zu Hilfe zu ziehen.

Tabelle 4. Patientenspezifische und tumorspezifische Prognosefaktoren sowie biomolekulare Prognosemarker für das Nierenzellkarzinom entsprechend der „College of American Pathologists Working Classification“ [60].

Klassifikation	Attribut	Kriterium
I. Generelle Anwendung im normalen Patientenmanagement und in der Literatur gut gestützt	Patientenspezifisch	Allgemeinzustand (Symptomatik) Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichts) Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (> 30) Anämie Hyperkalzämie Erhöhte alkalische Phosphatase
	Tumorspezifisch	Resektionsgrenzen Metastasierung – Multipel – Nicht resektabel – Lokalisation (Leber, Lunge, etc.) pTNM Grading Histologische Entität – Konventionell (klarzellig) – Architektur (sarkomatoid)
II. In klinischen oder biologischen und korrelierenden Studien ausgiebig geprüft	Patientenspezifisch	C-reaktives Protein (CRP) Histologische Entität – Sammelrohr Nukleäre Morphometrie
	Biomolekulare Marker	DNA-Aneuploidie Proliferations-Marker – Ki67 (MIB-1) AgNORs
III. Die Kriterien der Kategorien I und II treffen derzeit nicht zu	Biomolekulare Marker	Proliferations-Marker – S-Phase Fraktion – PCNA (proliferating cell nuclear antigen) Apoptose-Marker – Bcl-2 – p21 Wachstumsfaktoren Zelladhäsionsmoleküle Angiogenesemarker Tumorsuppressorgene/Onkogene – p53 Zytogenetische Abnormalitäten
	Demographische Marker	Alter Rasse Sozioökonomischer Status

Patientenspezifische Prognosekriterien

Patientenpräsentation

Für Alter, Geschlecht, Rasse und sozioökonomischen Status konnte keine Korrelation zur Prognose gezeigt werden [56]. *Patard* und Mitarbeiter zeigten in einer 2003 publizierten Arbeit, dass bei ihren Patienten in einer univariaten Analyse von den patientenspezifischen Parametern der ECOG-Allgemeinzustand und die Symptomatik signifikante Prognosefaktoren waren. In der multivariaten Analyse blieb allein die Symptomatik ein unabhängiger Prognosefaktor [57]. In anderen Studien hingegen wurde der ECOG-Allgemeinzustand als Prognosefaktor bestätigt [58, 59].

Serummarker

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CRP, Haptoglobin, Ferritin, Orosomucoid und Alpha-1-Antitrypsin korrelieren mit dem Überleben. Von all diesen Markern kann nur die BSG als unabhängiger Prognosemarker angesehen werden [58]. Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Gamma-Enolase, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Eisen, Interleukin-6, CA 125, CA 15-3, Erythropoietin, VEGF und Calcin gehen mit schlechter Prognose einher, wenn sie außerhalb des Normbereichs liegen [58, 59].

Genetische Erkrankungen

Die von-Hippel-Lindau(VHL)-Erkrankung geht mit einer Verkürzung des kurzen Armes von Chromosom 3 einher, so dass eine Mutation auf dem anderen Chromosom 3 zur Entstehung eines Nierenzellkarzinoms führt. Aus diesem Grund liegt bei VHL-Patienten die Inzidenz eines Nierenzellkarzinoms bei 50 % und VHL-Patienten mit Nierenzellkarzinomen haben ein extrem hohes Risiko, mehrfache Nierenzellkarzinom-Rezidive zu erleiden [56]. Für das klarzellige und für das papilläre Nierenzellkarzinom wurden andere familiäre Formen beschrieben [51, 58, 61, 62] .

Tumorspezifische Prognosekriterien

Histopathologische Prognosekriterien

Stadium
Das Stadium wird entsprechend dem TNM-System (Abbildung 2) (Tabelle 5) klassifiziert. Basierend auf dem TNM-System ist eine weitere klinische Klassifikation nach *Robson* aus dem Jahr 1969 [63] oder nach der UICC möglich (Tabelle 6). Diese Klassifizierungen stellen einen klassischen Prognosefaktor dar [64].

Tumorgröße
Mit der Neuauflage des TNM-Systems der Niere 2003 in der 6. Auflage wurde eine Unterteilung von T1 in T1a und T1b vorgenommen. Mit dieser Größenreduktion des Primärtumors von 7 auf 4 cm wurde der Zunahme der organerhaltenden Nierentumorresektion Rechnung getragen [65]. Die klinische Relevanz, die sich ergibt, liegt dabei in der Empfehlung, elektive organerhaltende Nierentumorresektionen auf das Stadium 1a zu beschränken. *Siemer* und Mitarbeiter zeigten in einer 2005 publizierten, retrospektiven Analyse, dass unabhängig von einer Tumorinfiltration des perirenalen Fettgewebes eine Tumorgröße von 7 cm einen unabhängigen prognostischen Marker darstellt [66].

Metastasierung
Das Vorliegen von Metastasen führt zu einer dramatischen Verschlechterung der Prognose. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium I bei 90–100 %, für das Stadium II bei 75–95 %, für das Stadium III bei 60–70 % und für das Stadium IV bei 15–30 % [58].

Zellkern-Grading
Das Zellkern-Grading stellt einen unabhängigen Prognosefaktor dar, insbesondere auch in niedrigen Stadien T1 und T2. *Fuhrmann* und Mitarbeiter führten 1982 ein nukleäres Grading-System mit 4 Graden ein, wobei der Tumor immer entsprechend dem höchsten vorkommenden Grad klassifiziert wird, auch wenn dieser nur fokal vorliegt [67]. Dieses System ist allgemein anerkannt, sehr gut validiert und wird daher auch am häufigsten verwendet [60, 68]. In aktuellen Studien liegt das 5-Jahres-Überleben für Grad I bei 65–76 %, für Grad II bei 30–70 %, für Grad III bei 20–50 % und für Grad IV bei 10–35 % [58].

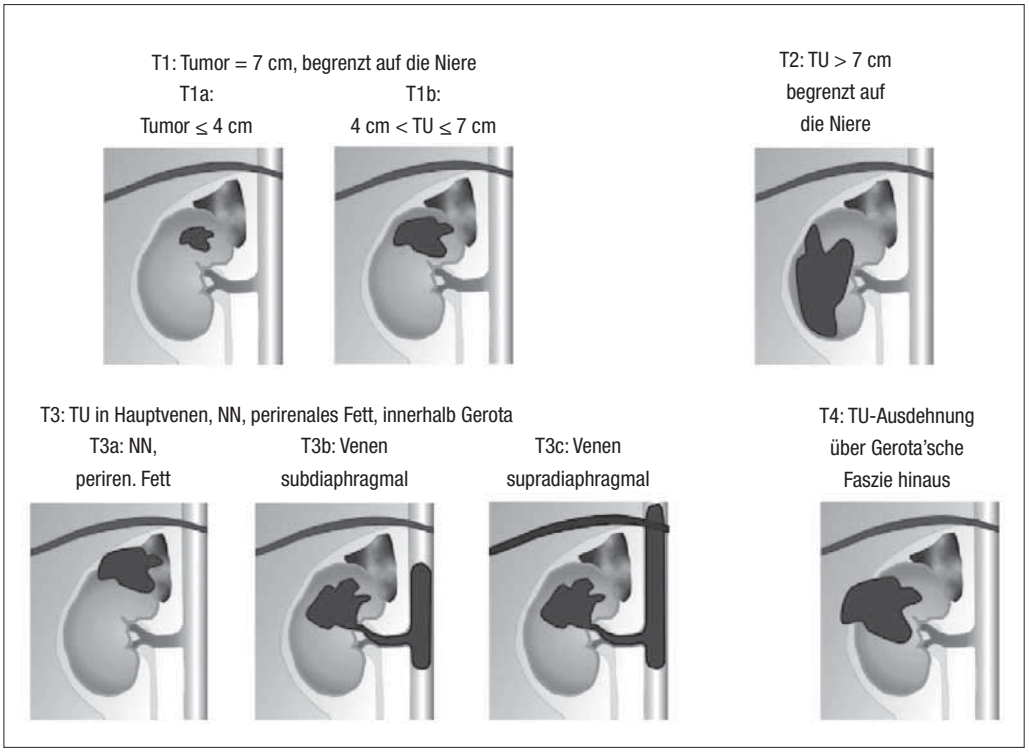


Abbildung 2. T-Stadien der TNM-Klassifikation nach der UICC 2002.

Histologische Entität
Es existiert Evidenz, dass die Aggressivität der Nierenzellkarzinome in folgender, abnehmender Reihenfolge gestaffelt ist: Sammelrohr-Karzinom > klarzelliges Nierenzellkarzinom > papilläres Nierenzellkarzinom > chromophobes Nierenzellkarzinom [27, 28, 60, 69]. Beim papillären Nierenzellkarzinom ist eine Unterteilung in die Typen 1 und 2 erforderlich, da der Typ 2 mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [36, 70]. Eine sarkomatoide Entartung wurde als Kriterium für eine äußerst schlechte Prognose identifiziert [110].

Mikrovaskuläre Invasion
Die mikrovaskuläre Invasion variiert in verschiedenen Studien unabhängig vom Stadium zwischen 22 % und 36,5 %. Es gibt Hinweise, dass sie mit Tumorprogress und Überleben korreliert, allerdings nicht als unabhängiges Prognosekriterium [71, 72, 73]. Die Angioneogenese ist definiert als die Dichte intratumoraler Mikrogefäße. Ihre Rolle als unabhängiger Prognosefaktor wird derzeit kontrovers diskutiert [32].

Biomolekulare Prognosefaktoren

Die Liste biomolekularer Marker, die als Prognosefaktoren infrage kommen, ist lang. Die Rolle der meisten biomolekularen Prognosefaktoren ist jedoch noch nicht ausreichend evaluiert, so dass sie derzeit nicht zur Routinediagnostik gehören. Eine Übersicht ist in Tabelle 7 aufgeführt [58].

Ein viel versprechender, aktueller Prognosefaktor ist G250 (Carboanhydrase IX). Dieses Molekül wird durch Mitwirkung des Faktors HIF-1α exprimiert und reguliert den intra- und extrazellulären pH-Wert während Hypoxie-Perioden in Tumorzellen und spielt dadurch eine wesentliche Rolle bei der Homöostase von Tumorzellen. G250 ist bei 94 % aller klarzelligen Nierenzellkarzinome nachweisbar, in normalem Nierenge-

Tabelle 5. TNM-Klassifikation adulter Nierentumoren nach der UICC 2003 [65].

T: Primärtumor	
Tx/pTx	Primärtumor kann nicht eingestuft werden
T0/pT0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1/pT1	Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 7 cm, auf die Niere begrenzt
– T1a/pT1a	Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 4 cm, auf die Niere begrenzt
– T1b/pT1b	Primärtumor gößer als 4 cm, aber maximal 7 cm im größten Durchmesser, auf die Niere begrenzt
T2/pT2	Primärtumor mit einem Durchmesser von mehr als 7 cm, auf die Niere begrenzt
T3/pT3	Tumor dehnt sich in große Venen aus oder invadiert die ipsilaterale Nebenniere oder perirenales Gewebe, durchbricht aber nicht die Gerota'sche Faszie
– T3a/pT3a	Tumor invadiert die ipsilaterale Nebenniere oder perirenales Gewebe, durchbricht aber nicht die Gerota'sche Faszie
– T3b/pT3b	Tumor dehnt sich makroskopisch in die Nierenvene oder die V. cava aus, jedoch nur infradiaphragmatisch
– T3c/pT3c	Tumor dehnt sich makroskopisch bis supradiaphragmatisch in die V. cava aus
T4/pT4	Tumor durchbricht die Gerota'sche Faszie
N: Regionale Lymphknoten (hilär, abdominal paraaortal und paracaval)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionale Lymphknotenmetastasen
N1	Singuläre regionale Lymphknotenmetastase
N2	Mehr als eine regionale Lmphknotenmetastase
M: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 6. Stadieneinteilung nach der UICC 2002 und nach *Robsen* [57].

TNM 2002 Stadien nach	UICC	Stadien nach Robson1969
T-Kategorie		
TX, T0		
T1	I (falls N0 und M0)	I
T2	II (falls N0 und M0)	
T3	III (falls N0-1 und M0)	
T3a		II
T3b		III (falls M0)
T3c		
T4	IV	
N-Kategorie		
NX, N0		
N1 solitärer Lk	III (falls T1–3 u. M0)	
N2 mehr als 1 Lk	IV	III (falls M0)
M-Kategorie		
MX		
M0		
M1 Fernmetastasen	IV	IV

Tabelle 7. Biomolekulare Marker für die Prognose des Nierenzellkarzinoms [58].

Marker	Funktion/Erklärung	(Klinische) Bedeutung
Nukleärer DNA-Gehalt (Ploidy)	Messung der Chromosomen-Zahl von Tumorzellen Unterscheidung von diploidem (= normalem) und nicht diploidem (aneuploidem) Chromosomensatz	Aneuploidie ist mit schlechter Prognose korreliert Kontroverse Ergebnisse in klinischen Studien *Rolle nicht eindeutig geklärt*
AgNOR	Silber gefärbte nukleäre Organisations-Regionen Als histologische Methode stark abhängig von subjektiver Einschätzung	*Keine gute Evidenz* für eine Rolle als unabhängiger Prognosefaktor *(KgEauP)*
PCNA	(proliferating cell nuclear antigen) Marker für aktive Zellproliferation	Korrelation mit schlechter Prognose Hohe intratumorale Schwankung *Rolle nicht eindeutig geklärt*
p105	Marker für aktive Zellproliferation	*Rolle nicht eindeutig geklärt*
Ki67 (MIB-1)	Mit der Zellproliferation assoziiertes, nukleäres Antigen Präsent in allen Phasen der Proliferation humaner Zellen	Unabhängiger Prognosefaktor aufgrund einer Korrelation mit Stadium und Grading *Rolle nicht eindeutig geklärt*
Mitotischer Index	Anzahl von Mitosen auf einer definierten Fläche Erhöht in aggressiven NCC-Subtypen (z. B. im sarkomatoid entarteten NCC)	*Rolle nicht eindeutig geklärt*
MVD VEGF	(microvessel-density) (vascular endothelial growth factor) Beides sind Angiogenese-Marker	*Keine gute Evidenz* für eine Rolle als unabhängiger Prognosefaktor
Zellkern Morphometrie	Computer gestützte Messung zum Ausschluss Untersucher abhängiger Varianz Hypothese: großer Zellkern korreliert mit abnormalem DNA-Gehalt	Es scheint eine Korrelation mit Stadium und Grading zu bestehen *Rolle nicht eindeutig geklärt*
p53	Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17p Gehört zum DNA-Reparatursystem Mutation führt wegen einer längeren Halbwertszeit zur p53-Überexpression	Signifikant in mehreren Tumoren Wohl keine Signifikanz im NCC *KgEauP*
Bcl-2	Antiapoptotisches Membranprotein	Überexpression korreliert mit Tumorzellproliferation *Rolle nicht eindeutig geklärt*
Mdm-2	(murines Onkoprotein) Interferiert mit der p53-Funktion	*Rolle nicht eindeutig geklärt*
p21	Interferiert mit der p53-Funktion	*Rolle nicht eindeutig geklärt*
c-myc c-fos ras	Onkogene	*KgEauP*
EGFR TGF-alpha	(endothelial growth factor receptor) (transforming growth factor alpha) Beides sind Wachstumsfaktoren	Korrelation mit Grading *KgEauP*

Tabelle 7. Biomolekulare Marker für die Prognose des Nierenzellkarzinoms [58]. *(Fortsetzung)*

Marker	Funktion/Erklärung	(Klinische) Bedeutung
Adhäsionsmoleküle und Protease CD44	Schlüsselrolle in der Karzinogenese	Unabhängiger Prognosefaktor in einer Studie, aber nicht signifikant in anderen Studien *KgEauP*
E-Cadherin Alpha-Catenin	Involviert in die Epithel-Integrität	*KgEauP*
u-PA	(Urokinase-Plasminogen-Aktivator) Marker für Tendenz zu Metastasierung und infiltrierendem Wachstum	*KgEauP*
Zytogenetische Faktoren	Deletion auf dem kurzen Arm von Chr-3 (LOH) = loss of heterozygosity, bekannt auf Chr-5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19	*KgEauP*
Andere	Aquaporin-1, carbonic anhydrase gene, clustering mRNA, MDR-1, Metallothionine	*KgEauP*

KgEauP = keine gute Evidenz für eine Rolle als unabhängiger Prognosefaktor

webe jedoch normalerweise nicht. Eine positive Färbung von mehr als 85 % ist ein Indikator für eine günstige Prognose und für ein gutes Ansprechen auf eine IL-2 basierte Immuntherapie [74, 75]. Inzwischen werden monoklonale Antikörper gegen G250 im Rahmen von Studien sowohl therapeutisch beim fortgeschrittenen klarzelligen NZK als auch in der adjuvanten Situation eingesetzt.

Umfassende integrierte Staging-Systeme und prädiktive Nomogramme

Umfassende integrierte Staging-Systeme und prädiktive Nomogramme können zur Prognoseeinschätzung des jeweiligen individuellen Patienten verwendet werden. Verschiedene Arbeitsgruppen haben anhand ihrer Patienten mehrere solche Systeme erstellt, die entweder umfassend bei Nierenkarzinom-Patienten verwendet werden können oder Subgruppen spezifisch eingesetzt werden (z. B. Patienten mit einem nicht metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom nach kurativer Therapie oder metastasierte Patienten vor IL-2 und IFN-alpha basierter immunmodulierender Therapie).

Die größte Bedeutung hat heutzutage zweifelsohne der sogenannte „Motzer-Score". Dies ist ein Prognose-Score, der von *Motzer* durch eine retrospektive Analyse von 251 Patienten ermittelt wurde, die von 1975 bis 2002 in 29 verschiedenen Studien behandelt wurden. Durch zunächst univariate und anschließend multivariate Analyse wurden drei vortherapeutische Parameter identifiziert, die mit einem kürzeren Überleben einhergingen: niedriger Karnofsky-Status, niedriges Hämoglobin und hohes korrigiertes Serumkalzium. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit keinem Risikofaktor betrug 22 Monate (low risk Patienten), mit einem Risikofaktor 11,9 Monate (intermediate risk Patienten) und mit zwei oder drei Risikofaktoren 5,4 Monate (high risk Patienten) [76].

Das Kattan-Nomogramm, erstellt 2001 im Memorial Sloan Kettering Cancer Center [77], schätzt die postoperative Prognose für Patienten mit einem lokal begrenzten Nierenzellkarzinom unabhängig von der Entität ein. Dieses Nomogramm kann aus dem Internet (www.nomograms.org) heruntergeladen werden.

Das UISS (UCLA Integrated Staging System) bietet ebenfalls die Möglichkeit, die Patienten unmittelbar postoperativ prognostisch einzuschätzen [78]. Hier bietet sich zusätzlich der Vorteil, dass eigene Staging-Systeme für metastasierte und nicht metastasierte Patienten vorliegen. Außerdem sind nur 3 Prognosefaktoren erforderlich, die bei jedem Patienten vorliegen

sollten (1997 UICC TNM-Stadium, der ECOG-Allgemeinzustand und das Fuhrmann-Grading), und die das System damit sehr praktikabel machen. Die Patienten werden nach Eintrag dieser Prognosefaktoren in eine Tabelle in drei Risikogruppen (high risk, intermediate risk und low risk) eingeteilt; die Prognose kann man dann aus einer Kaplan-Meier-Kurve ablesen.

Ein weiteres Problem ist die Prognoseeinschätzung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit einer IL-2 und IFN- basierten Immuntherapie behandelt werden. Hierfür hat *Atzpodien* mithilfe einer retrospektiven Analyse von 425 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom aller histologischen Entitäten einen Score entwickelt [79]. Anhand der in Tabelle 8 angegebenen Parameter lässt sich eine Risikogruppe errechnen (low risk, intermediate risk, high risk); die Prognose kann man dann aus einer mit einer Tabelle kombinierten Kaplan-Meier-Kurve ablesen (Abbildung 3).

Therapie

Aufgrund der hohen Resistenz des Nierenzellkarzinoms gegen medikamentöse Therapie und Strahlentherapie ist die chirurgische Entfernung von Primärtumor und resektablen Metastasen nach wie vor Therapiestandard. Die medikamentöse Therapie und die Strahlentherapie sind weiterhin den palliativen Indikationen vorbehalten.

Nicht metastasierte Erkrankung

Radikale Tumornephrektomie

Die radikale Nephrektomie, d. h. die En-bloc-Resektion der Niere mit Gerota'scher Faszie, mit oder ohne ipsilateraler Adrenalektomie und mit regionaler Lymphadenektomie, kann bislang immer noch als Standardtherapie bezeichnet werden, auch wenn der Trend hin zu mehr limitierten, d. h. nierenerhaltenden Operationsverfahren geht. Die Bedeutung von Adrenalektomie und Lymphadenektomie wird in der aktuellen Literatur heutzutage kontrovers diskutiert.

Tabelle 8. Die Parameter zur Berechnung des „Atzpodien-Score“ [79].

Parameter	Wichtung
Neutrophile ≥ 6,5 G/l	2
≥ 3 Metastasen-Orte	1
Leber-, Lymphknoten- oder Knochenmetastasen	1
LDH ≥ 220 U/l	1
CRP ≥ 11 mg/l	1

Die Häufigkeit von Nebennierenmetastasen wird mit insgesamt 3–6 % angegeben, wobei isolierte Nebennierenmetastasen nur in 0,7 % der Fälle nachweisbar waren [80, 81, 82, 83]. Als wesentlichen Risikofaktor identifizieren die meisten Autoren die Größe des Primärtumors, wobei die angegebene Tumorgröße zwischen 4 und 8 cm schwankt. In einer Auswertung von CT-Bildern aus den Jahren 1980 bis 2002 wurden 20 % der Nebennierenmetastasen nicht identifiziert. Damit liegt die Rate nicht identifizierter solitärer ipsilateraler Nebennierenmetastasen niedriger als die Wahrscheinlichkeit für das metachrone Auftreten eines Zweittumors in der kontralateralen Niere [83], wobei die Sensitivität der aktuellen Bildgebung im Vergleich zu den vorliegenden Daten evaluiert werden müsste. Auf dieser Grundlage darf man davon ausgehen, dass bei fehlendem Hinweis auf eine Nebennierenmetastase in der Bildgebung (MRI oder CT) aus onkologischen Gründen auf eine Adrenalektomie verzichtet werden kann, wobei diese Fragestellung sicherlich einer weiteren Abklärung bedarf.

Die Inzidenz für Lymphknotenmetastasen liegt bei 20 %. Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 11–35 % eine deutlich schlechtere Prognose als nicht metastasierte Patienten [84, 85]. Zur Frage der Lymphadenektomie wurden 1999 Daten der randomisierten Phase III EORTC-Studie 30881 publiziert. Diese Studie wurde speziell zur Frage der Sinnhaftigkeit der Lymphadenektomie bei der Nephrektomie konzipiert. Dabei lag die Inzidenz von unerwarteten Lymphknotenmetastasen in dieser Studie unerwartet niedrig bei lediglich 3,3 %. Das 5-Jahres-Überleben für die Patienten mit Lymphadenektomie lag mit 82 % höher als das der nicht lymphadenektomierten, allerdings ohne statistische Signifikanz.

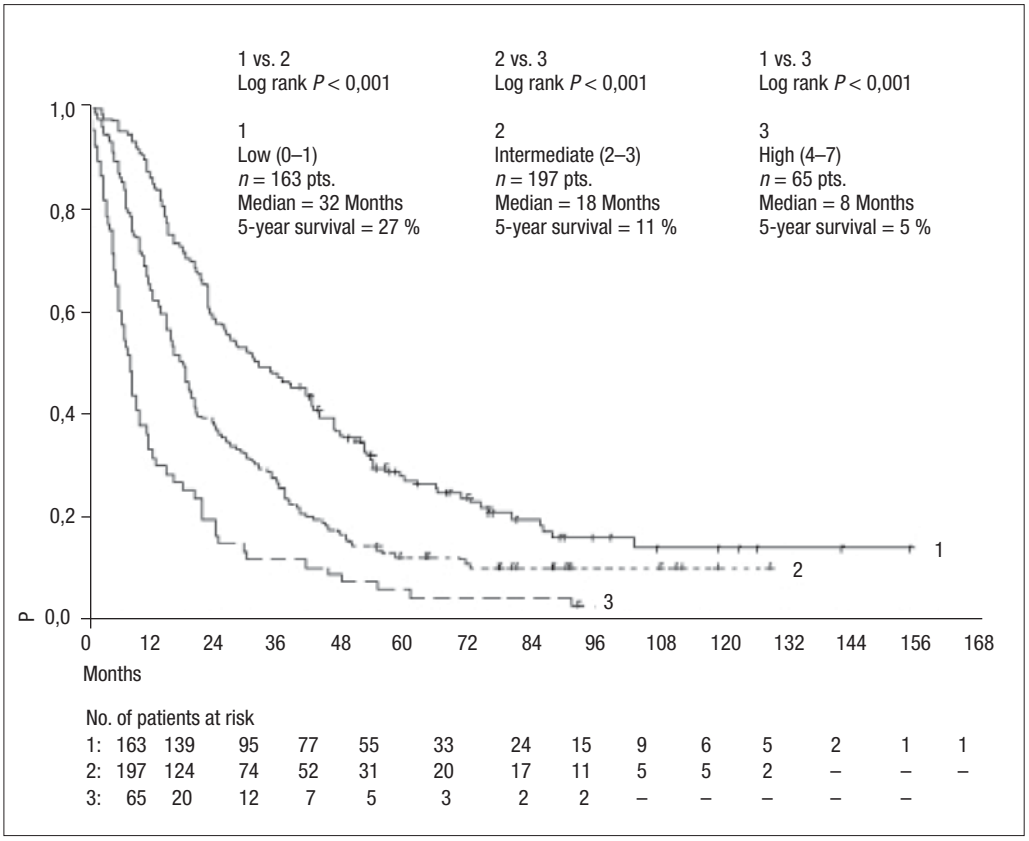


Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve für das krankheitsspezifische Überleben entsprechend dem „Atzpodien-Score“ [79].

Die 10- und 15-Jahres-Überlebensdaten sind bislang nicht publiziert.

Die Inzidenz für venöse Tumorzapfen liegt beim Nierenzellkarzinom zwischen 4 und 9 % [86, 87]. Die kraniale Ausdehnung der Tumorzapfen kann sich bis in den rechten Vorhof erstrecken. Mit zunehmender Größe nimmt das Risiko einer Adhärenz an der Wand der V. cava zu und es kann zum Verschluss der V. cava, zu appositioneller Thrombosierung und konsekutiv zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen kommen, was ggf. bereits klinisch erkannt werden kann. Bei größeren Tumorzapfen kann sich eine Lebervenenstauung entwickeln (Budd-Chiari-Syndrom), welche sich klinisch durch Bauchschmerzen, Aszites und laborchemisch durch rasch abnehmende Leberfunktion äußert und in einer imperativen Operationsindikation mündet.

Bei dem Verdacht auf einen V.-cava-Thrombus ist mittels Kernspintomographie oder Dünnschicht-Computertomogramm mit Kontrastmittelgabe und koronarer Rekonstruktion eine sehr gute Abgrenzung des Tumorzapfens nach kranial und distal möglich. Intrakardiale Tumorzapfenanteile lassen sich auch mittels transösophagealer Sonographie erkennen. Die Tumorzapfengröße kann zusätzlich zur TNM-Klassifikation auch nach *Staehler* eingeteilt werden (1987) [87]:

I: Kleinere Tumorzapfen, die mit einer Satinskyklemme ausgeklemmt werden können

II: Größere, infrahepatische Tumorzapfen

III: Der Tumorzapfen reicht retrohepatisch ggf. bis zum Zwerchfell

IV: Der Tumorzapfen erreicht den Herzvorhof

Grundsätzlich sind alle Größen und Ausdehnungsvarianten von Tumorzapfen operabel, wobei ausgedehnte Befunde in speziellen Zentren operiert werden sollten. Bis zum Vorhof reichende Tumorzapfen werden in tiefer Hypothermie und Herzkreislaufstillstand unter Einsatz der Herzlungenmaschine operiert. Durch Verbesserung der operativen Techniken konnte die perioperative Morbidität wesentlich gesenkt und die Mortalität auf unter 5 % gesenkt werden [88]. Bei fehlender Metastasierung und kompletter Tumorentfernung können 5-Jahres-Überlebensraten von 50–68 % erzielt werden [87, 89]. *Kim* beschreibt folgende 3-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Thrombusausdehnung (Tabelle 9) [90]. Damit stellt der Tumorthrombus heutzutage unabhängig von seiner Größe in keiner Weise eine Kontraindikation für eine erfolgreiche operative Therapie dar.

Organerhaltende Tumorchirurgie

Die organerhaltende oder so genannte „nephron-sparing“ Nierentumor-Chirurgie hat inzwischen für Tumoren, deren Durchmesser kleiner als 5 cm ist, allgemeine Akzeptanz gefunden. Andere Indikationen für die sog. „imperative“ organerhaltende Nierentumor-Chirurgie sind das Vorliegen eines Tumors in einer Einzelniere, Nierentumoren in beiden Nieren, eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, Diabetes mellitus oder erbliche Nierenkarzinom-Syndrome. Die Resultate, die mit der organerhaltenden Nierentumor-Chirurgie erreicht werden, sind denen der radikalen Nephrektomie vergleichbar. Ein Nachteil ist sicherlich das Risiko eines lokalen Rezidives in der Niere, welches in 3 bis 6 % der Fälle auftreten kann [91].

Laparoskopie

Die laparoskopische Tumornephrektomie wurde zum ersten Mal 1991 beschrieben [92] und hat sich bis heute zu einem Standardtherapieverfahren entwickelt. Die Vorteile des laparoskopischen Zuganges bestehen in einer Reduktion des postoperativen Schmerzes, einer kürzeren Hospitalisierung und schnelleren Erholung sowie wahrscheinlich einer Verbesserung der immunologischen Situation. Der laparoskopische Zugang wird inzwischen sowohl für die radikale Nephrektomie als auch für die organerhaltende Nierentumor-Chirurgie eingesetzt. Die laparoskopische, organerhaltende Nierentumor-Chirurgie ist allerdings ein technisch sehr aufwendiges Verfahren mit einem erhöhten Risiko operativer Komplikationen und sollte daher nur in ausgewählten Zentren durchgeführt werden [93].

Radiofrequenzablation(RFA)

In zunehmendem Maße werden kleinere Nierentumoren durch minimalinvasive Verfahren (Kryotherapie, Laserbehandlung, Thermoablation etc.) behandelt. Die Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass gerade die Radiofrequenzablation (RFA) des Nierenzellkarzinoms hierbei eine Rolle spielt [35, 70, 94]. Die Kryotherapie wurde aufgrund des höheren apparativen Aufwandes, der damit verbundenen höheren Kosten und nicht zuletzt wegen höherer Komplikationsraten zunehmend verlassen. Die thermoablativen Methoden (RFA) stellen wegen ihrer geringen Invasivität, der Möglichkeit, die Behandlung unter Analgosedierung durchzuführen und der Möglichkeit der gezielten Zerstörung des Tumors unter Schonung funktionsfähigen Nierengewebes vor allem für Patienten mit (funktioneller) Einzelniere, multiplen Tumoren in der Niere und kardiopulmonalen Risikofaktoren, welche eine Narkose oder Operation verhindern, eine alternative Behandlungsmethode dar.

Die Wirkung der RFA beruht auf einer Applikation von hochfrequentem Wechselstrom (480 kHz)

Tabelle 9. 3-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Thrombusausdehnung.

Thrombus-Ausdehnung	Kein Venenthrombus	Nur Nierenvene (T3b)	Vena cava subphrenisch (T3b)	Vena cava supraphrenisch (T3c)
3-Jahres-Überleben	89 %	76 %	63 %	23 %

über geeignete Nadelelektroden, was eine Ionenagitation im Gewebe um die Nadel bewirkt und über Friktionswärme zu einer Erhitzung des umgebenden Gewebes führt. Zur Durchführung der RFA eines Nierentumors wird zunächst ein Planungs-CT oder -MRT durchgeführt, welches erlaubt, die Größe des Tumors, seine Gefäßversorgung und seine Lagebeziehung zum Nierenbeckenkelchsystem zu beurteilen. Tumoren, die in das Nierenbeckenkelchsystem eingebrochen sind, sind für die Durchführung einer RFA nicht geeignet, da im weiteren Verlauf Urinome auftreten können. Bei starker Hypervaskularisierung sollte eine superselektive Tumorembolisation mit Lipiodol und Partikeln vorausgehen. Die Embolisation verringert die Gefahr einer Blutung, erlaubt wegen der hohen Röntgendichte des verwendeten Materials eine bessere Detektion des Tumors im CT und verhindert einen Temperaturabtransport im Bereich des zu abladierenden Areals, welcher den Therapieerfolg relevant reduzieren kann. Die RF-Nadel wird dann unter Analgosedierung mit Dipidolor und Dormicum sowie Lokalanästhesie CT gesteuert in den Tumor eingebracht, um im Anschluss die RFA durchzuführen. Bei der RFA werden unter kontinuierlicher Leistungs- und Temperatursteigerung die Sonden bis zu ihrem Maximaldurchmesser (bis 5 cm) ausgefahren und dann über einen bestimmten Zeitraum eine Zieltemperatur von etwa 95 Grad Celsius, oder bis zum deutlichen Anstieg des Gewebswiderstandes, gehalten. Dies gewährleistet eine vollständige Tumorablation (durch eine thermische Denaturierung der Proteine) sowie einen erforderlichen Sicherheitsabstand von 5–10 mm. Nach Abschluss der Intervention wird die RF-Nadel unter Verkochung des Zugangsweges (sog. Track-Ablation) entfernt. Die Track-Ablation dient zum einen der Koagulation kleiner Gefäße, die beim Zugang verletzt wurden, zum anderen verhindert sie eine mögliche Verschleppung von vitalen Tumorzellen entlang des Zugangsweges. Wenn sich beim abschließend durchgeführten Kontroll-CT und der sonographischen Kontrolle am nachfolgenden Tag keine Komplikationen zeigen, kann der Patient nach 24 Stunden das Klinikum verlassen.

Die bisherige Studienlage hat nachgewiesen, dass die RFA eine komplikationsarme Behandlungsmethode ist, die mit relativ geringem Aufwand durchgeführt werden kann und in ausgewählten Zentren in bis zu 90 % der Patienten eine primäre Tumorablation erreicht [95]. Langzeitergebnisse bezüglich Überleben, Metastasierung und Lokalrezidiven liegen bisher jedoch nur in geringem Umfang vor, so dass diese Therapie vor allem Patienten mit einem hohen Narkoserisiko oder einer hohen Begleitmorbidität vorbehalten bleibt und am besten im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte.

Perkutane und intraoperative Radiotherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht indiziert. Trotz einer in vitro belegten Strahlenempfindlichkeit des Nierenzellkarzinoms [96] konnten bisherige Studien keinen überzeugenden Nachweis zugunsten einer prä- oder postoperativen Radiotherapie erbringen. Die postoperative Strahlenbehandlung konnte bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (T 3–4, N+ oder R1–2-Resektion) eine Verringerung der Lokalrezidivrate erreichen. Aufgrund der typischerweise früh einsetzenden systemischen Metastasierung führte dies nicht zu einer Verbesserung des Überlebens [97].

Die Rolle der operativen Therapie und der Strahlentherapie beim metastasierten oder lokal rezidivierten Nierenkarzinom

Primärtumor

2001 wurden unabhängig voneinander die prospektiv randomisierten, multizentrischen Studien der EORTC und der SWOG publiziert, die die Rolle der Tumornephrektomie vor einer induktiven Immuntherapie beim primär metastasierten Nierenkarzinom untersuchten. Beide Studien konnten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von drei bis zehn Monaten für die nephrektomierten Patienten nachweisen [98, 99]. Damit wurde erstmals nachgewiesen, dass sich die Prognose von Patienten in einem gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom durch die Durchführung einer Tumornephrektomie verbessert. Aus diesem Grund gilt die Nephrektomie vor einer systemischen Therapie heutzutage als Standardtherapie für Patienten in gutem

Allgemeinzustand mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom.

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung des rezidivierten bzw. metastasierten Primärtumors nur dann einen Stellenwert, wenn operativ palliative Maßnahmen nicht durchführbar erscheinen. Dies betrifft lokale Tumorrezidive, die ggf. auch multimodal mittels Resektion, intra- und postoperativer Radiotherapie sowie begleitender systemischer Immunchemotherapie behandelt werden können [97, 100]. Dies ist jedoch sicherlich eine individuelle Entscheidung, die nur interdisziplinär getroffen werden sollte. In kleinen Serien konnten jedoch zum Teil hohe lokale Tumorkontrollen und eine mittlere Überlebensrate von ca. 18 Monaten mit einigen Langzeitüberlebern erzielt werden.

Ossäre Metastasen

Ossäre Metastasen führen neben ihrer ungünstigen prognostischen Bedeutung häufig zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik.

Solitäre ossäre Metastasen sollten grundsätzlich der radikalen Tumorchirurgie mit der Zielsetzung einer R0-Resektion zugeführt werden. Da eine zuverlässige vollständige Resektion häufig nicht möglich ist, oder nicht gelingt, sollte in der Regel eine postoperative Radiotherapie der operierten Region angeschlossen werden. Die perkutane Strahlentherapie kann außerdem zur palliativen Behandlung von symptomatischen Metastasen in nicht operablen Fällen eingesetzt werden. Eine Linderung von Schmerzen ist in ca. 80 % zu erreichen, eine Besserung neurologischer Symptome bei einer spinalen Kompression jedoch nur in ca. 30 % [101]. Hier sollte die Indikation zu einem vorangestellten operativen Eingriff – ggf. auch nur als Laminektomie mit interner oder externer Stabilisierung mittels Fixateur – eher großzügig gestellt werden.

Weichteilmetastasen und Hirnfiliae

Grundsätzlich gilt: Symptomfreie Weichteilmetastasen stellen in der Regel keine Indikation für eine perkutane Strahlentherapie dar. Anders verhält es sich bei symptomatischen pleuralen Weichteilmetastasen, die an ossäre Metastasen angrenzen oder bei Wirbelsäulenmetastasen mit einem extraossären Weichteilanteil. In diesen Fällen sollte der Weichteilanteil der Metastase mitbestrahlt werden.

Bei Hirnfiliae besteht die Indikation zu einer Resektion mit der Zielsetzung einer R0-Resektion oder zu einer stereotaktischen Radiochirurgie (z. B. Gamma-Knife). Hierbei werden lokale Tumorkontrollen von bis zu 95 % erreicht [102]. Eine Radiochirurgie im weiteren Verlauf an anderen Stellen auftretender Hirnfiliae ist nahezu immer möglich. In welchen Fällen und zu welchem Zeitpunkt eine zusätzliche Ganzhirnbestrahlung erfolgen soll, wird derzeit in Studien geklärt.

Ein wichtiger Punkt sind solitäre oder resektable multiple Lungenmetastasen. Hier ist in mehreren Studien ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nach radikaler Metastasen-Resektion beschrieben. Prognostisch günstig wirkt sich eine R0-Resektion, eine solitäre Metastasierung sowie ein langes Intervall zwischen Nephrektomie und Auftreten der Metastase aus. Der Stellenwert einer adjuvanten immunmodulatorischen Therapie ist bislang nicht geklärt [103].

Medikamentöse Therapie

Die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist ein wesentliches Thema der urologischen Onkologie. In den letzten 30 Jahren wurden verschiedene Chemo- und Immuntherapie-Protokolle untersucht, ohne die schlechte Prognose der Patienten wesentlich zu verbessern. Die alleinige Chemotherapie konnte komplette Remissionen in circa 6 % der Fälle erreichen, wohingegen die Immuntherapie mit Interferon-alpha und/oder Interleukin-2 komplette Remissionen bei 10 bis 20 % der Fälle erreichen konnte. Die Hochdosis-Interleukin-2-Therapie konnte länger anhaltende komplette oder partielle Remissionen erreichen, allerdings gehen diese Vorteile mit einer signifikanten Zunahme der Toxizität einher. Ein weiterer Nachteil der immunologischen Therapien ist, dass sie ausschließlich bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom indiziert sind. In den letzten zwei Jahren haben sich durch die Entwicklung und Zulassung der sogenannten „targeted therapies“ dramatische Änderungen im medikamen-

tösen Management des metastasierten Nierenzellkarzinoms ergeben.

Neben der kurativen oder palliativen Indikation bei fortgeschrittener und metastasierter Erkrankung gibt es für die medikamentöse Therapie eine Indikation als adjuvante Behandlung bei einem erhöhten Rezidiv- oder Metastasierungsrisiko nach kurativer operativer Therapie.

Eine Vielzahl adjuvanter Protokolle (Strahlentherapie, Interferon-alpha, Interleukin-2) wurde bisher getestet. Eine Verbesserung im progressionsfreien Überleben und/oder im Gesamt-Überleben nach Nephrektomie konnte jedoch bislang keine dieser Studien zeigen [104]. Die einzige Studie, die den Nutzen einer adjuvanten Therapie zeigen konnte, untersuchte eine adjuvante Therapie mit einer individuell präparierten, autologen Nierentumorzell-Vakzine in 558 Patienten mit NZK, von denen allerdings nur 379 Patienten auswertbar waren. Diese Studie konnte eine Reduktion des Risikos einer Tumorprogression nach kurativer Nephrektomie zeigen. Das Fünf-Jahres-progressionsfreie-Überleben von Patienten mit T3-Tumoren war mit Behandlung signifikant länger als ohne Therapie. Das Gesamt-Überleben wurde nicht ausgewertet [105].

Derzeit rekrutiert eine große Studie zur adjuvanten Therapie mit einem Antikörper gegen Carboanhydrase IX, die selektiv von Nierenkarzinomzellen expremiert wird. Ebenso wird die Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren in der adjuvanten Situation überprüft. Eine Therapieempfehlung zur adjuvanen Therapie beim Hochrisiko-Nierenzellkarzinom kann jedoch derzeit für keine der überprüften Substanzen gegeben werden.

Damit bleibt die Standardtherapie für lokalisierte Tumoren nach Nephrektomie die Überwachung, auch für Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv oder eine Metastasierung.

Chemotherapie

Da das NZK auf jede Form der Chemotherapie objektive Ansprechraten zwischen 0 und maximal 15 % erreicht, spielt eine Chemotherapie keine Rolle als Standardtherapie [106]. Für dieses schlechte Ansprechen wurden verschiedene Ursachen verantwortlich gemacht, unter anderen eine inhärente Chemoresistenz, pharmakologische Mechanismen der chemotherapeutischen Wirkungsweise, aber auch eine erhöhte Expression antiapoptotischer Gene wie z. B. Bcl-2.

Immunmodulatorische Therapien

Bis vor zwei Jahren stellte die Immuntherapie in Deutschland die Standardtherapie beim metastasierten Nierenkarzinom dar. Dabei wurde sie stets kontrovers diskutiert. Basis für den Einsatz von Interferon-alpha (IFN) sind die Ergebnisse von *Pyrohnen* et al., die prospektiv randomisiert einen geringen Überlebensvorteil der Monotherapie mit IFN belegen konnte [104]. Diese Daten wurden in mehreren Studien bestätigt und in einer Meta-Analyse verschiedener Protokolle wurde die Effektivität von IFN bestätigt [71]. Interferon ist in Deutschland in Kombination mit Vinblastin für die Therapie des metastasierten Nierenkarzinoms zugelassen.

Die Therapie mit Interleukin-2 ist ebenfalls wirksam, wobei hier in den USA die i.v. Gabe favorisiert wird. Ebenso ist eine s.c. Applikation möglich. Die topische Therapie mit IL-2 ist in ihrer Wirkung umstritten, auch wenn eine Wirkung der inhalativen Applikation bei rein pulmonaler Metastasierung beschrieben wurde. Dabei lassen sich bei dieser Applikationsform die z. T. erheblichen Nebenwirkungen drastisch reduzieren. [36, 107]. IL-2 ist zur s.c. und i.v. Gabe in Deutschland ebenfalls für die Therapie des metastasierten Nierenkarzinoms zugelassen, nicht jedoch für die inhalative Therapie. Hierfür müssen individuelle Vergütungsvereinbarungen mit der jeweiligen Krankenkasse getroffen werden.

Die höchsten Response-Raten bei deutlich verlängertem Überleben zeigt jedoch die Kombinationstherapie aus IFN s.c. und IL-2 s.c. mit 5-Fluorouracil (5-FU). Dabei konnte in einer großen prospektiv randomisierten Multizenterstudie an den meisten deutschen Nierenkarzinomzentren eine Responserate von 31 % erreicht werden. Das Gesamtüberleben lag dabei im Mittel bei 25 Monaten [33]. Diese Kombinationstherapie gilt derzeit in Deutschland als Standard.

Allerdings gilt mittlerweile als gesichert, dass nur Patienten ohne Kontraindikationen gegen die Therapie und mit gutem Prognose-Score eine Aussicht auf Response mit einem zytokinbasierten Therapieregime haben. Zudem ist es notwendig, die intendierte Zieldosis zu applizieren und keine Dosisreduktion vorzunehmen. Dies gelingt meist nur an wenigen Zentren mit hoher Expertise in der Durchführung dieser Therapie. Dann aber ist die kombinierte Immun-Chemotherapie für die selektierten Patienten höchst effektiv und kann auch komplette Remissionen mit Langzeitüberleben erreichen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate haben einen eindeutigen positiven Effekt auf Schmerzreduktion und Progression skeletaler Metastasen und gehören zum Standard in der Therapie von Patienten mit nachgewiesenen ossären Metastasen.

Alternative Therapien

Alternative Therapien mit Thymusextrakt, Mistelextrakt, BCG, Wobemugos-E und Neytumorin, Noni etc. zeigen keine nachweisbare Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom.

„Neue Substanzen" – gezielte molekulare Therapie

Basierend auf der weiter oben dargestellten molekularen Pathogenese des Nierenzellkarzinoms wurden in den letzten Jahren zwei wesentliche Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie identifiziert: Zum einen die Signaltransduktionskaskade der Wachstumsfaktoren, die durch den HIF-α induzierten Signalweg ausgelöst wird (EGF, PDGF, VEGF), und zum zweiten den mTOR-Signalweg (Abbildung 4).

Die Angiogenesehemmer haben eine exorbitante Änderung im Management des metastasierten Nierenzellkarzinoms ergeben, was sich auch in den EAU-Leitlinien von 2007 niedergeschlagen hat [108, 109].

Sunitinib

Sunitinib ist ein oraler Multi-Tyrosinkinaseinhibitor. In einer prospektiv randomisierten, doppelblinden Phase-3-Multizenterstudie wurden 700 Patienten für eine First-line-Behandlung mit Sunitinib (50 mg/d für 4 Wochen mit anschließender 2-wöchiger Pause) gegen IFN-alpha randomisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben war 11 Monate in der Sunitinib-Gruppe gegenüber 5 Monaten in der IFN-alpha-Gruppe ($p < 0{,}001$). Die objektive Ansprechrate betrug 31 % in der Sunitinib-Gruppe und 6 % in der IFN-Gruppe ($p < 0{,}001$). Bislang sind keine maturen Überlebensdaten verfügbar. Eine Analyse der Risikogruppen nach *Motzer* zeigte, dass sich dieser Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens für alle drei Risikogruppen ergibt. So betrug das progressionsfreie Überleben für Patienten mit gutem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unter Sunitinib 14, 9 und 4 Monate, unter IFN-alpha 8 Monate, 4 Monate und 1 Monat. Eine aktuelle Studie vergleicht die Wirksamkeit von 50 mg/d für 4 Wochen mit 2 Wochen Pause gegenüber einer permanenten Therapie mit 37,5 mg/d. Basierend auf diesen Daten ist Sunitinib der aktuelle Referenzstandard für die Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms [108].

Sorafenib

Sorafenib ist wie Sunitinib ein oraler Multi-Tyrosinkinaseinhibitor. In der prospektiv randomisierten, doppelblinden Multizenter-„TARGET"-Studie für eine Second-line-Therapie wurden 451 Patienten in den Sorafenib-Arm und 452 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Aufgrund der signifikanten Gesamtüberlebensverlängerung in der Interimsanalyse fand ein Cross-over statt, so dass die Patienten mit Progredienz unter Placebo dann verzögert auch Sorafenib erhielten. Dadurch kam es zu Problemen in der Auswertung mit einem nicht mehr statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für die Sunitinib-Gruppe. Erst durch eine statistisch sinnvoll modifizierte Auswertung konnte ein Signifikanz-Niveau erreicht werden (17,8 Monate unter Sunitinib versus 14,3 Monate unter Placebo) [110]. In einer First-line-Therapiestudie konnte kein Vorteil von Sorafenib gegenüber IFN-alpha bezüglich des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden [111]. Mit einer vorgeplanten Dosiseskalationsstudie wurde eine intensivere Sorafenib-Administration untersucht: Von 44 evaluierbaren Patienten zeigten 8 eine komplette Remission, 14 eine partielle Remissi-

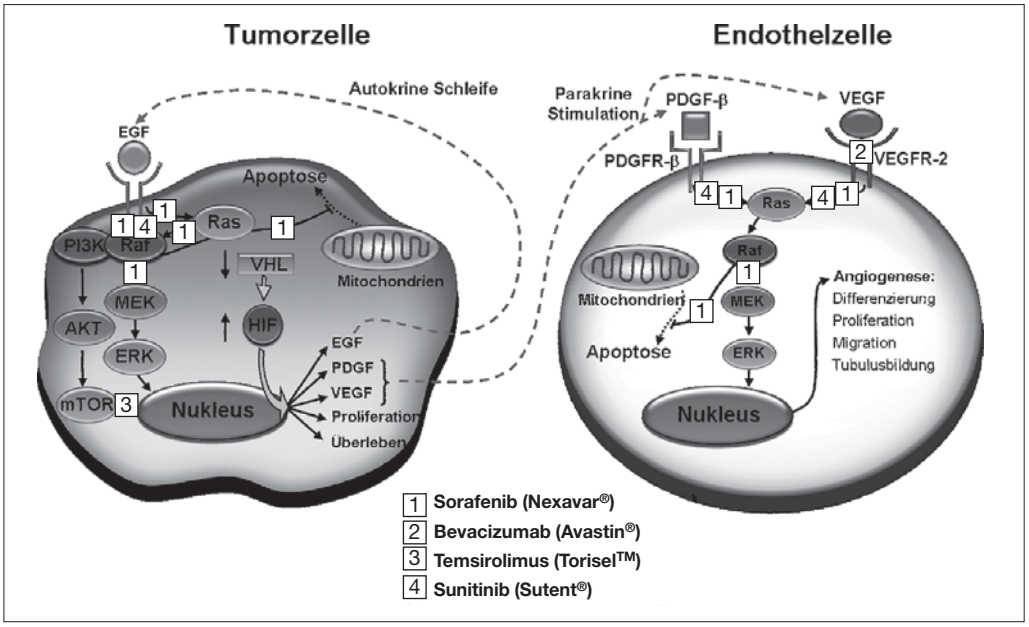


Abbildung 4. Signalwege des Nierenzellkarzinoms in der Tumorzelle und der Endothelzelle/dem Perizyten und deren Hemmung. PDGF = platelet-derived growth factor, EGF = epidermaler Wachstumsfaktor, VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, ERK = extrazelluläre signalregulierte Kinase, VHL = von-Hippel-Lindau, HIF = durch Hypoxie induzierbarer Faktor.

on und 14 zeigten eine stabile Erkrankung von mehr als 3 Monaten [94]. Diese Studie zeigte die höchste Rate an komplettem Ansprechen unter allen Angiogenesehemmern und rechtfertigt damit eine zur Zeit durchgeführte Multizenterstudie mit ähnlichem Studiendesign [109]. Sorafenib findet aktuell seine Hauptrolle in der Second-line-Therapie nach vorangegangener Immuntherapie [109], ist aber auch für Patienten, die für eine Immuntherapie nicht in Frage kommen, als First-line-Therapie zugelassen.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Isoformen von VEGF-A. In einer doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Multizenterstudie mit 649 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wurde Bevacizumab + IFN-alpha gegen Placebo + IFN-alpha untersucht. Das progressionsfreie Überleben war in der Bevacizumab-Gruppe mit 10,2 Monaten signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe mit 5,4 Monaten verlängert. Dabei war dieser Vorteil für Bevacizumab sowohl bei Patienten der guten als auch der intermediären Risikogruppe nach Motzer nachweisbar, nicht aber bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Auch das objektive Ansprechen war für die Bevacizumab-Patienten signifikant höher (31 % versus 13 %) [112]. Basierend auf diese Daten wird die Kombination von Bevacizumab mit IFN-alpha als zusätzliche Option für eine First-line-Therapie erachtet [109].

Temsirolimus

Temsirolimus ist ein mTOR-Kinaseinhibitor. In einer doppelblinden randomisierten Phase-III-Multizenterstudie wurde bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom als First-line-Therapie Temsirolimus gegen IFN-alpha und gegen Temsirolimus in Kombination mit IFN-alpha getestet. Das Gesamtüberleben war in der Temsirolimus-Gruppe signifikant verlängert gegenüber der IFN-Gruppe (10,9 Monate versus 7,3 Monate), wohingegen sich für die Kombination kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil ergab (8,4 Monate). Dabei war der Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens

und bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit nicht klarzelliger Histologie ausgeprägter. Patienten, die älter als 65 Jahre waren, profitierten nicht von der Behandlung [109]. Basierend auf diesen Daten wurde Temsirolimus als First-line-Therapie für Patienten der ungünstigen Prognosegruppe empfohlen [109].

Everolimus

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor. In einer Pilotstudie ergab sich eine partielle Remission bei 23 % der Patienten und eine stabile Erkrankung bei 38 % der Patienten [113]. Aktuell existiert eine Phase-III-Studie zu Everolimus versus Placebo als Second-line-Therapie nach Tyrosinkinaseinhibitoren als First-line-Therapie, deren Ergebnisse noch ausstehen [109].

Lapatinib

Lapatinib ist ein dualer EGFR(ErbB-1- und ErbB-2-Rezeptor)-Inhibitor. In einer doppelblinden, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie wurde Lapatinib als Second-line-Therapie gegen eine Hormontherapie geprüft. Bezüglich progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben zeigte sich in der Gesamtgruppe kein signifikanter Unterschied. In der Subgruppe der Patienten mit hoher EGFR-Expression im Tumor zeigte sich jedoch ein signifikant längeres Gesamtüberleben für die Patienten unter Lapatinib-Therapie (46,0 versus 37,9 Monate) [114].

Nebenwirkungsprofil

Die „neuen Medikamente" bringen auch ein neues Nebenwirkungsspektrum mit sich. Für die Angiogenesehemmer stehen vor allem Müdigkeit (Fatigue), Diarrhoe, Hand-Fuß-Hautreaktion, Stomatitis, Hypertonus, Reduktion der Ejektionsfraktion und Dyspnoe im Vordergrund. Eine exakte Klassifikation und das Management der Nebenwirkungen unter Sunitinib, Sorafenib und Temsirolimus wurde aktuell von *Bhojani* und Mitarbeitern publiziert [115]. Die mTOR-Inhibitoren scheinen weniger toxisch als die Angiogenesehemmer zu sein.

Sequentielle Therapie und Kombinationstherapie

Es liegt eine Reihe von präliminären Daten vor, die suggerieren, dass eine sequentielle Therapie der neuen Substanzen erfolgversprechend ist. So konnte ein Ansprechen auf Sorafenib nach Sunitinib gezeigt werden, weiterhin ein Ansprechen auf Sunitinib nach Sorafenib sowie von Sunitinib nach Bevacizumab [109]. Verschiedene Kombinationen der „neuen Substanzen" wurden bislang in Studien untersucht. Eine entsprechende Therapieempfehlung lässt sich bislang aber nicht ableiten.

Nicht klarzellige Nierenzellkarzinome

Zu den nicht klarzelligen Entitäten des Nierenzellkarzinoms liegen nur wenig Daten zur medikamentösen Therapie vor. Eine retrospektive Multizenterstudie analysierte die Krankenakten von 41 Patienten mit papillärem Nierenzellkarzinom und von 12 Patienten mit chromophobem Nierenzellkarzinom. Die Auswertung zeigte einen Trend für ein längeres progressionsfreies Überleben unter Sunitinib (11,9 Monate) im Vergleich zu Sorafenib (5,1 Monate) [116]. Drei Patienten (25 %) mit chromophobem Nierenzellkarzinom sprachen auf die Therapie an (2-mal Sorafenib, 1-mal Sunitinib), alle anderen hatten eine stabile Erkrankung über mehr als 3 Monate. Das progressionsfreie Überleben lag bei 10,6 Monaten, wobei für Sorafenib ein Trend hin zu längerem progressionsfreien Überleben vorlag (27,5 Monate). In einer anderen Studie schienen die nicht klarzelligen Nierenzellkarzinome bezüglich des progressionsfreien Überlebens (7 Monate) und des Gesamtüberlebens (11,6 Monate) von einer Temsirolimus-Therapie mehr zu profitieren als die klarzelligen Nierenzellkarzinome (5,5 und 10,6 Monate) [117].

Fazit

Ein genereller Konsens bezüglich des exakten Vorgehens für die medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms existiert derzeit nicht, es lässt sich jedoch folgende Stellungnahme aus den aktuellen Daten ableiten.

Eine reine Immuntherapie (vorzugsweise mit IL-2) kann grundsätzlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand und vorzugsweise einer Metastasierungslokalisation angeboten werden. Damit liegt die Indikation für eine Immuntherapie derzeit bei wohl unter 5 %.

Alle anderen Patienten sollten in der First-line-Therapie einen Angiogenesehemmer erhalten, nach der aktuellen Datenlage vorzugsweise Su-

Tabelle 10. Häufigkeit, Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens von Nierenzellkarzinom-Metastasen in Abhängigkeit vom pT-Stadium.

T-Stadium	Häufigkeit (%)	Mittleres Erscheinen (Monate)	Spätestes Erscheinen (Monate)
pT1	3,2–7	35–48	Lunge: 67 Abdomen: 97
pT2	14–27	25–32	Lunge: 100 Abdomen: 79
pT3	26–54	11–22	Lunge: 140 Abdomen: 80

nitinib, als Option Bevacizumab in Kombination mit IFN-alpha. In der Second-line-Therapie ist Sorafenib das Medikament der Wahl nach einer Immuntherapie, Sunitinib ist eine Option in dieser Indikation.

In der Second-line-Therapie nach Angiogenesehemmern sollten die Patienten nach Möglichkeit in Studien eingeschlossen werden. Entsprechend prospektiven Phase-II-Daten und retrospektiver Berichte scheint ein Einsatz von Angiogenesehemmern nach Angiogenesehemmern möglich zu sein. Die Daten zur Wertigkeit von Temsirolimus in dieser Indikation stehen noch aus.

Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bieten die „neuen Medikamente" die Chance, eine tumorbedingte, störende Symptomatik zu lindern. Auch dies kann eine gute Indikation für eine medikamentöse Tumortherapie sein [109].

Nachsorge

Wie weiter oben dargelegt ist, bieten sich für das metastasierte Nierenzellkarzinom eine Reihe erfolgversprechender operativer, interventioneller und medikamentöser Therapieoptionen. Damit liegt eine Indikation für eine adäquate Nachsorge vor. Um eine zu hohe Untersuchungsfrequenz zu vermeiden, auf der anderen Seite aber keine signifikanten Befunde zu übersehen, scheint eine stadiengerechte Nachsorge sinnvoll. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse von *Skolarikos* zur Frage, mit welcher Frequenz und zu welchem Zeitpunkt Metastasen beim Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit vom pT-Stadium auftreten [118].

Tabelle 11. Häufigkeit, Lokalisation und Klink von Nierenzellkarzinom-Metastasen.

Lokalisation	Häufigkeit (%)	Klinik zur Diagnosezeit
Lunge	50–70	Nein (pT1) Häufig (pT2–3)
Abdomen	1,6 (pT1) 14–40 (pT2–3)	60–100 %
Knochen	16–45	60–100 %
Gehirn	0–10	Ca. 100 %

Skolarikos hat weiterhin untersucht, in welcher Frequenz Metastasen an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten und in welcher Frequenz zur Erstdiagnose der Metastasen bereits eine entsprechende Metastasen bedingte Symptomatik vorliegt (Tabelle 11) [118].

Betrachtet man den natürlichen Verlauf von Nierenzellkarzinomen und Nierenzellkarzinom-Metastasen, zeigt sich, dass die Verdopplungszeit von organbegrenzten Nierenzellkarzinomen mit ca. 486 Tagen signifikant länger ist als die von Lungenmetastasen mit 89 Tagen [119]. Das mediane Wachstum eines organbegrenzten Nierenzellkarzinoms ist mit 0,54 cm (0,1 bis 1,3 cm) pro Jahr signifikant kürzer als das von Nierenzellkarzinom-Metastasen mit 1,72 cm (0,1–7,9 cm) pro Jahr [120].

Zur Frage der Labordiagnostik lässt sich feststellen, dass Lungenmetastasen laborchemisch nicht erfassbar sind. Leber- und Knochenfiliae lassen sich zwar im Labor abbilden, sind andererseits aber auch meist zum Zeitpunkt einer Laborveränderung symptomatisch, so dass kein fassbares Argument für eine Labordiagnostik in der onko-

Tabelle 12. Risiko adaptiertes Nachsorgeprotokoll nach Antonelli [121].

Risiko	Jahre in der Nachsorge		
	0–5	6–10	> 10
Low Risk	Thorax alle 30 Monate Abdomen 1-mal jährlich	Thorax und Abdomen alle 30 Monate	Abdomen alle 5 Jahre
Intermediate Risk	Thorax und Abdomen alle 6 Monate	Thorax 1-mal jährlich Abdomen alle 30 Monate	Abdomen alle 5 Jahre
High Risk	Thorax und Abdomen alle 6 Monate	Thorax und Abdomen 1-mal jährlich	Abdomen alle 5 Jahre

logischen Nachsorge des Nierenzellkarzinoms vorliegt [121].

Antonelli untersuchte retrospektiv die Daten von 1399 Patienten, die eine regelmäßige Nachsorge über wenigstens 24 Monate erhalten hatten. Die Patienten wurden nach dem UISS-System in drei Risikogruppen eingeteilt. Damit kamen die Autoren zu einer Risiko adaptierten Nachsorgeempfehlung, die in Tabelle 12 aufgezeigt ist [121] . Dabei ziehen die Autoren aus persönlicher Einschätzung heraus die Computertomographie des Abdomens und des Thorax der Abdomensonographie und dem konventionellen Röntgen-Thorax vor. Dieses Vorgehen scheint insgesamt plausibel, eine „Evidence-based"-Empfehlung lässt sich diesbezüglich nicht angeben, da Studien zu dieser Fragestellung nicht vorliegen. Der Vollständigkeit halber sei die Nachsorge-Empfehlung der EAU-Guidelines angegeben: Für very low risk Patienten kein Routine-CT, für intermediate risk Patienten CTs „in regelmäßigen Abständen", für high risk Patienten Routine-CTs [108].

Literatur

1 Jemal A, Murray T, Samuels A et al (2003) Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin 53: 5–26
2 Kirkali Z, Tuzel E, Mungan MU (2001) Recent advances in kidney cancer and metastatic disease. BJU Int 88: 818–824
3 Godley PA, Ataga KI (2000) Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 12(3): 260–264
4 Greenle RT, Murray T, Bolden S et al (2000) Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 40: 7–33
5 Landis SH, Murray T, Bolden S (1999) Cancer statistics 1999. CA Cancer J Clin 49: 8–31
6 Chow WH, S. DS, Warren JL et al (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. Jama 281: 1628–31
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL et al (2000) Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Vogelzang NJ et al (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1011–15
8 Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS (2001) The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 52: 447–450
9 Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C (1995) Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol 5: 319–23
10 Homma Y, Kawabe K, Kitamura T et al (1995) Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. Int J Urol 2: 77–80
11 Jayson M, Sanders H (1998) Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 51: 203–5
12 Mathew A, Devesa SS, Fraumeni JJF (2002) Global increases in kidney cancer incidence, 1972 – 1992. Eur J Canc Prev 11: 171–178
13 Bos SD, Mellema CT, Mensink HJ (2000) Increase in renal cell carcinoma in the northern part of the Netherlands. Eur Urol 37: 267–270
14 Lee CT, Katz J, Fearn PA et al (2002) Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 7(4): 135–140
15 Tate R, Iddenden R, Harnden P et al (2003) Increased incidence of renal parenchymal carcinoma in the Northern and Yorkshire region of England, 1978–1997. Eur J Cancer 39(7): 961–967
16 Lam JS, Shvarts O, Leppert, JT et al (2005) Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 173(6): 1853–1862
17 Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 163: 408 –417
18 Campbell SC, Flanigan RC, Clark JI (2003) Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol 4(5): 363–372

19 Figlin RA (1999) Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol 161(2): 381–386; discussion 386–387
20 Jin F, Devesa SS, Zheng W, (1993) Cancer incidence trends in urban Shanghai, 1972–1989. Int J Cancer 53: 764–770
21 Liu S, Semenciw R, Morrison H et al (1997) Kidney cancer in Canada: the rapidly increasing incidence of adenocarcinoma in adults and seniors. Can J Public Health 8: 99–104
22 Parkin DM, Whealen SL, Ferlay J et al (1997) Cancer incidence in five continents, F.I.A.f.R.o.C. Lyon (ed) IARC Sci Pub No 143
23 Moore LE, Wilson RT, Campleman SL (2005) Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. Cancer Invest 23(3): 240–255
24 Siebels M, Theodorakis J, Liedl B et al (2000) Large de novo renal cell carcinoma in a 10-year-old transplanted kidney: successful organ-preserving therapy. Transplantation 69(4): 677–679
25 Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al (1997) The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 183(2): 131–3
26 Murphy WM, Beckwith BJ, Farrow GM (1994) Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In: Atlas of Tumor Pathology, A.F.I.o. Pathology (ed) Washington (DC)
27. Storkel S, Eble JN, Adlakha K et al (1997) Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 80(5): 987–989
28. Moch H, Gasser T, Amin MB et al (2000) Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. Cancer 89(3): 604–14
29 Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al (2005) Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 23(12): 2763–2771
30 Nagashima Y (2000) Chromophobe renal cell carcinoma: clinical, pathological and molecular biological aspects. Pathol Int 50(11): 872–878
31 Otani M, Shimizu T, Serizawa H et al (2001) Low-grade renal cell carcinoma arising from the lower nephron: a case report with immunohistochemical, histochemical and ultrastructural studies. Pathol Int 51(12): 954–960
32 Lindner V, Lang H, Jacqmin D (2003) Pathology and genetics in renal cell cancer. EAU Update Series 1: 197–208
33 Eble JN (1998) Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 15(1): 21–40
34 Grignon DJ, Eble JN (1998) Papillary and metanephric adenomas of the kidney. Semin Diagn Pathol 15(1): 41–53
35 Amin MB, Corless CL, Renshaw AA et al (1997) Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 21(6): 621–635
36 Delahunt B, Eble JN, McCredie MR et al (2001) Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol 32(6): 590–595
37 Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ (1995) Adult renal epithelial neoplasms. Am J Clin Pathol 103(5): 624–635
38 Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR et al (1996) Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer 78(8): 1756–1761
39 Wu SL, Kothari P, Wheeler TM et al (2002) Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. Mod Pathol15(7): 712–718
40 Latif F, Tory K, Gnarra J et al (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 260(5112): 1317–20
41 Kim WY, Kaelin WG (2004) Role of VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol 22(24): 4991–5004
42 Iliopoulos O, Kibel A, Gray S et al (1995) Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. Nat Med 1(8): 822–826
43 Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C et al (1996) Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. Proc Natl Acad Sci USA, 93(20): 10595–9
44 Lonergan KM, Iliopoulos O, Ohh M et al (1998) Regulation of hypoxia-inducible mRNAs by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein requires binding to complexes containing elongins B/C and Cul2. Mol Cell Biol18(2): 732–741
45 Pause A, Lee S, Worrell RA et al (1997) The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. Proc Natl Acad Sci USA 94(6): 2156–2161
46 Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW et al (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 399(6733): 271–5
47 Tanimoto K, Makino Y, Pereira T et al (2000) Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. Embo J 19(16): 4298–4309
48 Zimmer M, Doucette D, Siddiqui N et al (2004) Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL-/- tumors. Mol Cancer Res 2(2): 89–95
49 Cohen AJ, Li FP, Berg S et al (1979) Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 301(11): 592–5
50 Schmidt L, Duh FM, Chen F et al (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase

domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 16(1): 68–73
51 Cohen HAT, McGovern FJ (2005) Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353(23): 2477–2490
52 Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M et al (2001) Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci USA 98(6): 3387–3392
53 Zbar B, Klausner R, Linehan WM (2003) Studying cancer families to identify kidney cancer genes. Annu Rev Med 54: 217–233
54 Staudenherz A, Steiner B, Puig S et al (1999) Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma? Cancer 85(1): 153–155
55 Wu HC, Yen RF, Shen YY et al (2002) Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas – a preliminary report. J Cancer Res Clin Oncol 128(9): 503–506
56 Jacqmin D, Van Poppel H, Kirkali Z et al (2001) Renal cancer. Eur Urol 39: 361–369
57 Patard JJ, Leray E, Rodriguez A et al (2003) Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 44(2): 226–232
58 Lang H, Jacqmin D (2003) Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma. EAU Update Series 1: 215–219
59 Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. Genitourinary Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY. J Clin Oncol; 22:454–63
60 Gelb AB (1997) Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 80(5): 981–986
61 Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ et al (2002) Understanding familial and non-familial renal cell cancer. Hum Mol Genet 11(20): 2489–2498
62 Woodward ER (2004) Familial non-syndromic clear cell renal cell carcinoma. Curr Mol Med 4(8): 843–848
63 Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol101: 297–301
64 Mejean A, Oudard S, Thiounn N (2003) Prognostic factors of renal cell carcinoma. J Urol 169: 821–827
65 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (2003) TNM classification of malignant tumors. 6th edition New York, Wiley-Liss
66 Siemer S, Lehmann J, Loch A et al (2005) Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. J Urol 173(1): 33–37
67 Fuhrmann SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 6: 655–663
68 Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S et al (1997) Grading of renal cell carcinoma: Workgroup No. 2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 80(5): 990–1
69 Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al (2003) Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 27: 612–624
70 Allory Y, Ouzana D, Boucher E et al (2003) Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathological study of 43 cases. Virchows Arch 442(4): 336–342
71 Dekel Y, Koren R, Kugel V et al (2002) Significance of angiogenesis and microvascular invasion in renal cell carcinoma. Pathol Oncol Res 8(2): 129–132
72 Lang H, Lindner V, Saussine C et al (2000) Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. Eur Urol 38(5): 600–605
73 Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K et al (1997) Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. J Urol158(1): 45–49
74 Atkins M, Regan M, McDermott D et al (2005) Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res 11(10): 3714–3721
75 Bui MH, Visapaa H, Seligson D et al (2004) Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. J Urol 171(6 Pt 1): 2461–2466.
76 Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 22(3): 454–463
77 Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ et al (2001) A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 166(1): 63–67
78 Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F et al (2002) Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20(5): 1368–1374
79 Atzpodien J, Royston P, Wandert T et al (2003) Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. Br J Cancer 88(3): 348–53
80 Paul R, Mordhorst J, Busch R et al (2001) Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. J Urol 166(1): 59–62
81 Siemer S, Lehmann J, Kamradt J et al (2004) Adrenal metastases in 1635 patients with renal

cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. J Urol 171(6 Pt 1): 2155–2159; discussion 2159
82 Autorino R, Di Lorenzo G, Damiano R et al (2003) Adrenal sparing surgery in the treatment of renal cell carcinoma: when is it possible? World J Urol 21(3): 153–158
83 Kuczyk M, Munch T, Machtens S et al (2002) The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int 89(6): 517–522
84 Han KR, Bui MH, Pantuck AJ et al (2003) TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol 169(3): 899–903; discussion 903–904
85 Leibovich BC, Han KR, Bui MH et al (2003) Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 98(12): 2566–2575
86 Moinzadeh A, Libertino JA (2004) Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? J Urol 171(2 Pt 1): 598–601
87 Staehler G, Liedl B, Kreuzer E et al (1987) Kidney cancer with invasion of the vena cava: classification, surgical strategy and results of treatment. Urologe A, 26(2): 46–50
88 Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM et al (2004) The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU Int 94(1): 33–41
89 Neves RJ, Zincke H (1987) Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol 59(5): 390–5
90 Kim HL, Zisman A, Han KR et al (2004) Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? J Urol 171(2 Pt 1): 588–591
91 Novick AC, Campbell SC (2002) Renal tumors. In: Campbell's Urology, W.P. C., R.A. B., V.E. D. (eds) Saunders, Philadelphia: 2672–2731
92 Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ et al (1991) Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 146(2): 278–282
93 Gill IS, Matin SF, Desai MM et al (2003) Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol 170(1): 64–68
94 Amato RJ, Harris P, Calton M (2007) A phase II trial of intrapatient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer. Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol 25: 5026
95 Tacke J, Mahnken A, Roggan A et al (2004) Multipolar radiofrequency ablation: first clinical results. Rofo 176(3): 324–329
96 Ning S, Trisler K, Wessels BW et al (1997) Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. Cancer 80(12 Suppl): 2519–2528
97 Böttcher HD and Mose S (2004) Niere und Harnleiter. Radioonkologie 2 – Klinik, Molls M, Sack H, Bamberg M (eds) München Zuckschwerdt: 658–671
98 Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 345(23): 1655–1659
99 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358(9286): 966–970
100 Frydenberg M, Gunderson L, Hahn G et al (1994) Preoperative external beam radiotherapy followed by cytoreductive surgery and intraoperative radiotherapy for locally advanced primary or recurrent renal malignancies. J Urol 152(1): 15–21
101 Rades D, Walz J, Stalpers LJ et al (2006) Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study. Eur Urol 49(5): 846–852; discussion 852
102 Wowra B, Siebels M, Muacevic A et al (2002) Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg 97(4): 785–793
103 Hofmann HS, Neef H, Krohe K et al (2005) Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 48(1): 77–81; discussion 81–82
104 D'Hondt V, Gil T, Lalami Y et al (2005) Will the dark sky over advanced renal cell carcinoma soon become brighter? Eur J Cancer 41(9): 1246–1253
105 Kausch I, Jiang H, Thode B et al (2005) Inhibition of bcl-2 enhances the efficacy of chemotherapy in renal cell carcinoma. Eur Urol 47(5): 703–709
106 Jocham D, Richter A, Hoffmann L et al (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 363(9409): 594–599
107 Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N et al (2007) Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus or interferon-alpha. Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol 25: 5033

108 Ljungberg B, Hanbury DC, M.A. K et al (2007) Renal cell carcinoma guideline. Eur Urol 51: 1502–1510
109 Ravaud A, Wallerand H, Culine S et al (2008) Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 54: 315–325
110 Bukowski R, Eisen T, Szcylik D et al (2007) Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol 25: 5023
111 Szcylik D, Demkow T, Staehler M et al (2007) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol 25: 5025
112 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 370: 2103–2111
113 Jac J, Giessinger S, Khan M et al (2007) A Phase III trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol 25: 5107
114 Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP et al (2008) Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 26(14): 2285–2291
115 Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ et al (2008) Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 53(5): 917–930
116 Choueiri TK, Plantade A, Elson P et al (2008) Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. J Clin Oncol 26(1): 127–131
117 Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356(22): 2271–2281
118 Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P et al (2007) A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol 51(6): 1490–1500; discussion 1501
119 Fujimoto N, Sugita A, Terasawa Y et al (1995) Observations on the growth rate of renal cell carcinoma. Int J Urol 2(2): 71–76
120 Oda T, Miyao N, Takahashi A et al (2001) Growth rates of primary and metastatic lesions of renal cell carcinoma. Int J Urol 8(9): 473–477
121 Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C et al (2006) Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. BJU Int 97(3): 505–508

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Hodentumoren

A. Gerl, M. Hentrich, M. Weiss, B. Pöllinger, M. Barba, B. Liedl, M. Seitz, C. Clemm

Epidemiologie

Etwa 95 % aller Tumoren des Hodens sind Keimzelltumoren, die etwa 1–2 % aller malignen Tumoren bei erwachsenen Männern ausmachen [1–3]. Etwa 2–5 % der Keimzelltumoren sind extragonadalen Ursprungs; am häufigsten kommen sie bei Erwachsenen im Mediastinum und Retroperitonealraum vor [4]. Die Inzidenz von Keimzelltumoren stieg in den westlichen Industriestaaten in den letzten Jahrzehnten steil an. Die Anzahl der Neuerkrankungen verdoppelte sich in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts etwa alle 20 Jahre. Die Inzidenz schwankt in den verschiedenen Regionen Europas sehr stark. Die Bundesrepublik Deutschland zählt zu den Staaten mit der höchsten Inzidenz; man rechnet derzeit mit etwa 7–8 Neuerkrankungen pro 100 000 Männer im Jahr [5]. Im dritten und vierten Lebensjahrzehnt sind Keimzelltumoren die häufigsten Tumoren des Mannes.

Ätiologie

Häufungen von Hodentumorerkrankungen in einzelnen Familien sprechen für eine genetische Disposition [6]. Tatsächlich ist das Risiko für Verwandte ersten Grades von Patienten um den Faktor 3–10 erhöht. Es wurde eine Häufigkeit eines disponierenden Genes von 3,8 % angenommen und ein rezessives Modell der Vererbung postuliert. Nach diesem Modell sollen Homozygote ein Lebenszeitrisiko von 43 % tragen, an einem Hodentumor zu erkranken. Die relativ hohe Frequenz eines disponierenden Genes und das relativ seltene Vorkommen von Hodentumoren sprechen aber für einen starken Einfluss von Umweltfaktoren. Mehrere Studien haben für Personen mit hoher Schulbildung und hochqualifizierten Berufen eine erhöhte Inzidenz gezeigt. In einer Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen überwiegend sitzender Lebensweise und einem erhöhten Erkrankungsrisiko festgestellt. Obwohl mehrere Untersuchungen eine Korrelation zwischen bestimmten Parametern einer Schwangerschaft und der Inzidenz von Hodentumoren herstellen konnten, ist das Wissen über die zugrunde liegenden Ursachen noch sehr begrenzt [7].

Der am besten gesicherte Risikofaktor für eine Hodentumorerkrankung ist der angeborene Kryptorchismus [8]. Das relative Risiko liegt für den nicht deszendierten Hoden zwischen 3 und 14, wobei auch das Risiko für den kontralateralen, normal deszendierten Hoden erhöht ist. Mehreren retrospektiven Studien zufolge steigt bei lang dauernder Fehlposition das Risiko für eine Hodentumorerkrankung. Ob und in welcher Größenordnung dieses Risiko durch eine frühe Orchidopexie reduziert werden kann, ist allerdings unklar. Für Patienten mit Hodenhochstand in der Vorgeschichte sind daher regelmäßige Kontrolluntersuchungen zu empfehlen.

Ähnlich gut belegt wie für den Kryptorchismus ist neuerdings auch eine erhöhte Erkrankungsrate bei Patienten mit angeborenen Leistenhernien [8].

Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Eine umschriebene Verhärtung oder eine derbe Schwellung des Hodens sollte immer verdächtig im Sinne eines Tumors sein. Aber auch in einem atrophierten Hoden kann sich ein Tumor verbergen. Bei Patienten mit einer Hydrozele kann das zusätzliche Vorliegen eines Tumors leicht übersehen werden. Nur von einem Teil der Patienten werden – in der Regel leichte – Schmerzen angegeben. Wichtigste Differentialdiagnose zum Hodentumor ist die Epididymitis. In vielen Fällen lässt sich der spontan schmerzhafte und druckdolente Nebenhoden palpatorisch abgrenzen. Wenn eine Epididymitis angenommen wird, sollte jedoch nicht länger als 10 Tage erfolglos antibiotisch behandelt werden. Ist die Schwellung dann nicht rückläufig, muss eine Hodenfreilegung über einen inguinalen Zugang erfolgen.

Es können aber auch metastasenbedingte Symptome als erstes Krankheitszeichen auftreten. So sollte bei Rückenschmerzen, die sich auf den oberen und mittleren Abschnitt der Lendenwirbelsäule projizieren und sich in Bettruhe nicht bessern, an eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung gedacht werden. Von einem Teil der Patienten werden auch abdominelle Schmerzen angegeben; häufig lässt sich ein derber Tumor im Ober- und Mittelbauch tasten. Atemnot und Husten kommen als Ausdruck einer fortgeschrittenen Lungenmetastasierung vor. Umschriebene Schmerzen am Skelett können Hinweis auf eine Knochenmetastasierung sein, neurologische Symptome weisen auf einen Befall des Zentralnervensystems hin. Eine Gynäkomastie kann Folge von erhöhtem Choriongonadotropin sein. Die genannten Symptome müssen ebenso wie eine Lymphknotenschwellung in der linken Supraklavikularregion bei jungen Patienten Anlass zu einer Untersuchung der Hoden geben. Lässt sich am Hoden keine Läsion feststellen, so kann ein extragonadaler Keimzelltumor vorliegen.

Technische Untersuchungen

Bei der sonographischen Untersuchung stellt sich der Hodentumor charakteristischerweise als echoarme Raumforderung dar. Bei Patienten mit größerer Hydrozele erlaubt oft erst die Sonographie eine ausreichende Beurteilung. Die Sonographie ist in der Regel auch hilfreich, wenn es um die Unterscheidung zwischen Epididymitis und Hodentumor geht. Im Zweifelsfall darf allerdings auf die Freilegung des suspekten Hodens nicht verzichtet werden.

Ein Computertomogramm von Abdomen und Thorax ist bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Hodentumor unerlässlich. Dabei wäre eine Schichtdicke von 5 mm und eine intravenöse und orale Kontrastmittelgabe wünschenswert. Bei Unverträglichkeit der Röntgenkontrastmittel kann eine Kernspintomographie durchgeführt werden. Ein CT des Schädels ist bei neurologischen Symptomen indiziert; bei neurologisch asymptomatischen Patienten sollte ein CT des Schädels nur bei fortgeschrittener Lungenmetastasierung durchgeführt werden. Ein Skelettszintigramm wird nur veranlasst, wenn sich klinisch oder bei Laboruntersuchungen (z. B. erhöhte AP) Anhaltspunkte für Knochenmetastasen ergeben. Eine Positronenemissionstomographie (PET) ist im Rahmen des Stagings nicht erforderlich [9].

Tumormarker

In der Ontogenese zeigte sich, dass undifferenzierte Tumoren embryonalen Ursprungs typischerweise keine Tumormarker exprimieren. Liegen aber extraembryonale Strukturen wie Dottersack- oder Plazentaelemente vor, werden die Tumormarker alpha-Fetoprotein (AFP) oder humanes Choriongonadotropin (HCG) sezerniert. Dabei lassen sich diese Glykoproteine in der Immunhistologie ebenso wie im Serum nachweisen. Ein im Serum erhöhtes AFP ist mit der Diagnose eines reinen Seminoms nicht vereinbar; es muss auch bei histologisch ausschließlich nachgewiesenem Seminom von einem Kombinationstumor ausgegangen werden. Dagegen kann beim Seminom das HCG erhöht sein, wobei die Werte meist nicht über 400 U/l im Serum liegen. Diese HCG-Erhöhung findet man in etwa 10 % aller Seminome, jedoch in weit fortgeschrittenen Stadien in annähernd 50 %. Dabei kann als Ursprung neben synzytiotrophoblastären Riesenzellen auch eine Seminomzelle in Frage kommen. Höhere Werte als 1000 U/l legen bei

einer Seminomhistologie immer den Verdacht auf das Vorliegen eines zusätzlichen Chorionkarzinomanteils nahe, wobei dieser Anteil selbst bei einer sehr sorgfältigen histologischen Aufarbeitung des Primärtumors häufig nicht gefunden wird. Bei Seminomen mit hohem HCG sollte die Therapie nach den Richtlinien für nicht-seminomatöse Tumoren durchgeführt werden.

Den Tumormarkern HCG und AFP kommt nach der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) Klassifikation [10] (Tabelle 1) und der aktuellen TNM-Klassifikation [11] (Tabelle 2) eine hohe Bedeutung in der Risikostratifikation bzw. Stadieneinteilung von nicht-seminomatösen Keimzelltumoren zu. Die Einteilung der Nicht-Seminome in eine günstige, intermediäre und ungünstige Prognosegruppe erfolgt primär nach der Höhe der Tumormarker HCG und AFP sowie der Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum. Die Bestimmung der LDH gehört daher wie die Messung der Tumormarker HCG und AFP zu den obligaten Untersuchungen.

Die Halbwertszeit von HCG beträgt nach operativer Tumorentfernung etwa 24 Stunden (1–3 Tage), die von AFP etwa 5 (4–6) Tage. Ist der β-HCG-Spiegel unter Berücksichtigung dieser Serum-Halbwertzeit postoperativ weiterhin erhöht und lassen sich Metastasen mit den bildgebenden Verfahren nicht nachweisen, so ist dies ein Hinweis auf okkulte Mikrometastasierung. Fallen die Tumormarker HCG und/oder AFP nach operativer Tumorentfernung mit verlängerter Halbwertszeit ab, so kann auf das Vorhandensein von Residualtumor geschlossen werden. Auch die Halbwertszeit der Tumormarker unter den ersten beiden Zyklen einer Chemotherapie besitzt eine prognostische Relevanz. Patienten mit verlängerten Halbwertszeiten (für HCG > 3,5 Tage, für AFP > 7 Tage während der ersten beiden Zyklen der Chemotherapie) haben niedrigere progressionsfreie Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten als Patienten mit „normalen“ Halbwertszeiten [12]. Wenn die Tumormarker zu Beginn der Chemotherapie erhöht sind, sollten sie vor jedem weiteren Zyklus kontrolliert werden.

Tabelle 1. Internationale Konsensus-Prognose-Klassifikation für metastasierte Keimzelltumoren (IGCCCG) [10].

Prognosekategorie	Seminom	Nicht-Seminom
Günstig		HCG < 5000 U/l AFP < 1000 ng/ml LDH < 1,5 x N*
	Keine viszeralen Metastasen außerhalb der Lungen	Keine viszeralen Metastasen außerhalb der Lungen
	Jeder Primärtumor	Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor
Intermediär		HCG 5000–50 000 U/l AFP 1000–10 000 ng/ml LDH 1,5–10 x N*
	Viszerale Metastasen außerhalb der Lungen	Keine viszeralen Metastasen außerhalb der Lungen
	Jeder Primärtumor	Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor
Ungünstig		HCG > 50 000 U/l AFP > 10 000 ng/ml LDH > 10 x N*
		Viszerale Metastasen außerhalb der Lungen (Knochen, Leber, ZNS)
		Mediastinaler Primärtumor

* N entspricht der oberen Normgrenze des jeweiligen LDH-Assays

Tabelle 2a. TNM-Klassifikation von Hodentumoren (2002, 6. Fassung) [11].

Primärtumor (pT)	Die Ausdehnung des Primärtumors wird klassifiziert nach radikaler Semikastration
pTX	Primärtumor nicht zu beurteilen (falls keine radikale Semikastration durchgeführt worden ist, wird TX verwendet)
pT0	Kein Nachweis eines Primärtumors (z. B. histologisch Narbe im Hoden)
pTis	Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ)
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden ohne vaskuläre/lymphatische Invasion. Tumor darf die Tunica albuginea, aber nicht die Tunica vaginalis infiltieren.
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden mit vaskulärer/lymphatischer Invasion, oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Beteiligung der Tunica vaginalis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
pT4	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
Regionäre Lymphknoten (N)	
Klinische Klassifikation von regionären Lymphknoten (N)	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase mit einem Lymphknotendurchmesser von maximal 2 cm in größter Ausdehnung; oder multiple Lymphknoten, keiner größer als 2 cm im größten Durchmesser
N2	Metastase mit einem Lymphknotendurchmesser von mehr als 2 cm und nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung; oder multiple Lymphknoten, mit mindestens einer Raumforderung von mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase mit einem Lymphknotendurchmesser von mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
Pathologische Klassifikation von regionären Lymphknoten (pN)	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase in einem Lymphknoten von maximal 2 cm Durchmesser und fünf oder weniger positive Lymphknoten, keiner mit mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pN2	Metastase in einem Lymphknoten von mehr als 2 cm und maximal 5 cm in größter Ausdehnung; oder mehr als fünf Lymphknoten positiv, keiner mit mehr als 5 cm Durchmesser; oder Nachweis einer extranodalen Ausdehnung des Tumors
pN3	Lymphknotentumor von mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
Fernmetastasen (M)	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen oder Lungenmetastasen
M1b	Andere Lokalisationen
Tumormarker im Serum (S)	
SX	Tumormarker im Serum nicht verfügbar oder nicht bestimmt
S0	Tumormarker im Normbereich
S1	HCG < 5000 U/l und AFP < 1000 ng/ml und LDH < 1,5 x N*
S2	HCG 5000–50 000 U/l oder AFP 1000–10 000 ng/ml oder LDH 1,5–10 x N*
S3	HCG > 50 000 U/l oder AFP > 10 000 ng/ml oder LDH > 10 x N*

* N entspricht der oberen Normgrenze des jeweiligen LDH-Assays

Tabelle 2b. Stadiengruppierungen von Hodentumoren nach TNM.

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen	Serummarker
Stadium 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium I	pT1-4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2 pT3 pT4	N0	M0	S0
Stadium IS	Jedes pT/TX	N0	M0	S1–3
Stadium II	Jedes pT/TX	N1–3	M0	SX
Stadium IIA	Jedes pT/TX	N1	M0	S0, S1
Stadium IIB	Jedes pT/TX	N2	M0	S0, S1
Stadium IIC	Jedes pT/TX	N3	M0	S0, S1
Stadium III	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	SX
Stadium IIIA	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S0, S1
Stadium IIIB	Jedes pT/TX	N1–3	M0	S2
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S2
Stadium IIIC	Jedes pT/TX	N1–3	M0	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1, M1a	S3
	Jedes pT/TX	Jedes N	M1b	Jedes S

Histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates

Die Bestimmung der P-Kategorien (pT, pN) stützt sich auf den zusätzlichen Nachweis durch den chirurgischen Eingriff Semikastration bzw. retroperitoneale Lymphadenektomie [11]. Bei malignen Hodentumoren wird ein histopathologisches Grading (G1 hochdifferenziert, G2 mäßig differenziert, G3–G4 schlecht differenziert/undifferenziert) in der Regel nicht vorgenommen. Die histopathologische Beurteilung eines Hodentumors muss an mehreren, unter fachkundiger makroskopischer Kontrolle entnommenen Schnittpräparaten erfolgen, pro cm Tumor ein Paraffinblock. Meist reicht die Untersuchung von histologischen Präparaten an fünf verschiedenen Tumorabschnitten aus, zumindest unter Erfassung des gesamten Tumorquerschnittes. In Zweifelsfällen muss die Zahl der zu untersuchenden Paraffinblöcke erhöht und der Tumor eventuell ganz eingebettet werden. Zudem werden Proben aus dem Samenstrang, tumorfreiem Hodengewebe und Nebenhoden entnommen [13, 14].

Die makroskopische Beschreibung des Operationspräparates schließt genaue Angaben zur Tumorlokalisation im Hoden, Tumorgröße bzw. geschätztes Tumorvolumen, Multiplizität und Farbe bzw. Konsistenz der Tumorschnittfläche ein [13].

Das Makropräparat des Hodens muss fächerförmig in horizontalen Schnitten aufgearbeitet werden, so dass in jeder histologischen Schnittebene eine mögliche Invasion des Tumors in den Nebenhoden oder Samenstrang und die Beziehung zur Tunica albuginea erkannt werden können. Die histologische Klassifikation von Keimzelltumoren des Hodens wird in Tabelle 3 beschrieben. Bei differenzialdiagnostischen Problemen in der Unterscheidung zwischen Seminom und embryonalem Karzinom bzw. MTU sind immunhistochemische Reaktionen zum Nachweis von Cytokeratin und PLAP (Plazentare alkalische Phosphatase) bzw. CD 30 notwendig. Darüber hinaus muss nach der TNM-Klassifikation eine Beurteilung der Gefäßinvasion erfolgen, da dieses Merkmal mit der Neigung des Primärtumors zur Metastasierung korreliert. Unter Gefäßinvasion werden dabei morphologische Situationen

Tabelle 3. Histologische Klassifikation der Hodentumoren.

Britische Nomenklatur	WHO	Häufigkeit	Tumor-Marker	ICD-O
Keimzelltumoren				
Seminom	Seminom	ca. 40–55 %		
Klassisch („typisch“)	Klassisch („typisch“) Serminom mit hohem Mitoseindex**	davon ca. 85 %	AFP negativ HCG negativ Immunhistologie: PLAP*** positiv	9061/3
Spermatozytär	Spermatozytär spermatozytäres Seminom mit Sarkom	davon ca. 1–8 %		9063/3
	Seminom mit synzytio-/ zytotrophoblastischen Riesenzellen*	davon ca. 6–20 %	HCG positiv	
Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren		ca. 40–60 %		
Dermoidzyste	Dermoidzyste			9084/0
Teratom, differenziert bzw. reif/ unreif (TD)	Teratom reif/unreif	davon ca. 5–10 %	HCG negativ	9080/0 9080/3
Malignes Teratom Intermediärtyp	Teratokarzinom: Embryonales Ca. + Teratom oder Teratom mit hochgradig atypischer Komponente mit maligner Transformation	davon ca. 40 %	HCG (fakultativ positiv) AFP (fakultativ positiv)	9080/3
Malignes Teratom undifferenziert (MTU)	Embryonales Ca.	davon ca. 30 %	HCG (fakultativ positiv) AFP (fakultativ positiv) Immunhistologie: CD 30 positiv	9070/3
Dottersack-Tumor (Endodermaler Sinustumor, Yolk-Sac-Tumor)	Dottersack-Tumor (Endodermaler Sinustumor, Yolk-Sack-Tumor) (Polyembryom)	davon ca. 5–10 % (extrem selten)	HCG negativ AFP positiv	9071/3 (9072/3)
Malignes Teratom Trophoblastischer Typ (MTT)	Chorion-CA-Komponente +/– Teratom o. andere Typen	davon ca. 5–10 %	HCG positiv AFP fakultativ positiv	
Reifes MTT	Reines Chorion-CA	sehr selten	HCG positiv	9100/3
	Placental site trophoblastic tumor	sehr selten	IH: hPL**** positiv HCG gelegentl. positiv	9104/1

Tabelle 3. Histologische Klassifikation der Hodentumoren. *(Fortsetzung)*

Britische Nomenklatur	WHO	Häufigkeit	Tumor-Marker	ICD-O
Kombinationstumor				
Mal. Teratom (MTD, MTI, MTU, MTT) + Seminom (ca. 17 %)	Kombination sämtlicher Keimzelltumoren untereinander (ca. 40 %)		HCG (fakultativ positiv) AFP (fakultativ positiv)	

* Bei diesen HCG-positiven Seminomen (bis ca. 20 % der Seminome) können histologisch HCG-produzierende synzytio- und zytotrophoblastische Zellen nachgewiesen werden. Der Serum-HCG-Spiegel liegt in der Regel unter 400 U/l, in Ausnahmefällen auch über 1000 U/l beim reinen Seminom Eine AFP-Erhöhung im Serum ist mit der ausschließlichen Diagnose „Seminom" nicht vereinbar. (Cave: Kombinationstumoren!). Das Vorhandensein HCG-positiver Zellen in Schnittpräparaten eines Seminoms sollte im histopathologischen Befundbericht vermerkt sein.

** Seminome mit zahlreichen Mitosen (ca. 30/10 HPF) wurden in der früheren WHO-Klassifikation als sogenannte anaplastische Seminome abgegrenzt. Sie werden jetzt als „Seminome mit hohem mitotischem Index" gekennzeichnet.

*** PLAP = Plazentare alkalische Phosphatase

**** hPL = humanes Plazenta-Lactogen

verstanden, bei denen die Präsenz von Tumorzellen bzw. Tumorzellverbänden im Lumen von Blutgefäßen oder Lymphbahnen evident, d. h. unzweideutig ist. Dabei muss sicher ausgeschlossen werden, dass es sich um eine artifizielle Tumorzellverschleppung im Rahmen der histologischen Aufarbeitung handelt. Im Zweifelsfall muss eine immunhistologische Färbung mit Endothelmarkern, z. B. CD 31 bzw. CD 34 erfolgen [13, 14].

Zusätzlich werden Proben aus dem Übergang zu nicht tumorösem Hodenparenchym, aus dem Rete testis, dem Nebenhoden und dem Samenstrang entnommen. Hodenbiopsien aus dem kontralateralen Hoden zum Ausschluss einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) sollen in Stieve-Lösung oder Bouin-Lösung fixiert werden; eine Fixation in Formaldehyd-Lösung führt aufgrund von fixationsbedingten Artefakten häufig zu technisch unbefriedigenden Befunden.

Für die Schnellschnittuntersuchung ist die Entnahme einer Gewebeprobe aus nicht-nekrotischem Tumorgewebe notwendig.

Testikuläre intraepitheliale Neoplasie und bilaterale Hodentumoren

Wird bei der Entfernung des tumortragenden Hodens der kontralaterale Hoden biopsiert, so lässt sich in annähernd 5 % der Fälle eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) bzw. ein Carcinoma in situ (CIS) nachweisen. Es wird davon ausgegangen, dass sich aus einer TIN langfristig in einem hohen Prozentsatz ein invasiver Tumor entwickelt. Durch Bestrahlung des TIN-tragenden Hodens mit einer Gesamtdosis von 18–20 Gy in konventioneller Fraktionierung kann die Entwicklung eines Zweittumors weitgehend verhindert werden. Nachteile sind Infertilität und Funktionsverlust der Leydig'schen Zwischen-Zellen bei etwa 25 % der Patienten, so dass eine dauerhafte Androgensubstitution erforderlich wird [15].

Der Stellenwert der Biopsie des kontralateralen Hodens wird kontrovers beurteilt und auch von ausgewiesenen amerikanischen Zentren nicht empfohlen. Argumente gegen die Biopsie sind die emotionale Belastung des Patienten und die sehr günstige Prognose von Zweittumoren, die ganz überwiegend in frühen Stadien diagnostiziert werden [16, 17]. Für ausgewählte Patienten

kommt bei Diagnose eines Zweittumors eine organerhaltende Operation in Betracht [18]. Bei der Therapie des Zweittumors sind ansonsten einige Besonderheiten zu beachten, die sich als Konsequenzen aus der Therapie der ersten Hodentumorerkrankung ergeben [17, 19]. In solchen Fällen sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden. Da das Risiko für eine TIN des kontralateralen Hodens bei jüngeren Patienten (< 30 Jahre) mit einem Hodenvolumen unter 12 ml über 34 % beträgt, wird in diesen Fällen eine Biopsie empfohlen [9].

Stadieneinteilung und Risikostratifikation

Hodentumoren werden nach der TNM-Klassifikation in drei Stadien eingeteilt (Tabelle 2) [11]. Die TNM-Klassifikation umfasst nur Keimzelltumoren, die vom Hodenparenchym ausgehen und schließt seltene andere Tumoren des Hodens, Tumoren des Nebenhodens und maligne Lymphome aus (Tabelle 4) [20].

Im Stadium I ist die Erkrankung auf den Hoden beschränkt. Im Stadium II ist die Metastasierung auf die regionären Lymphknoten beschränkt. Das Stadium III umfasst Erkrankungen mit nicht-regionären Lymphknotenmetastasen und Organmetastasen.

Die regionären Lymphknotenstationen (Stadium II) umfassen abdominelle paraaortale, präaortale, interaortocavale, präcavale, paracavale, retrocavale und retroaortale Lymphknoten. Die Lymphknoten entlang der Vena spermatica werden den regionären Lymphknoten zugeordnet. Die Seitenlokalisation beeinflusst die N-Klassifikation nicht. Nach inguinaler Operation werden auch die Lymphknoten der Beckenregion und nach unsachgemäßer transskrotaler Operation werden ebenfalls die inguinalen Lymphknoten als regionär eingeordnet.

Die Risikostratifikation für die metastasierten Stadien erfolgt nach der Konsensus-Prognoseklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) aus dem Jahr 1997 [10] (Tabelle 1). Diese beruht auf der Auswertung der Krankheitsverläufe von mehr als 5000 Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren. In dieser Klassifikation kommt den Tumormarkern HCG und AFP sowie der LDH eine herausragende Stellung als Prognoseparameter zu. Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren werden nach Höhe der Tumormarker und Vorhandensein besonderer Metastasenlokalisationen einer günstigen, einer intermediären und einer ungünstigen Prognosegruppe zugeordnet. Patienten mit reinen, nur lymphonodulär metastasierten Seminomen zählen zur günstigen, bei Vorhandensein von Leber-, Knochen- oder ZNS-Metastasen zur intermediären Prognosegruppe.

Die günstige Prognosegruppe umfasste etwa 56 % der Patienten (5-Jahres-Überlebensrate 92 %), die intermediäre Prognosegruppe 28 % aller Patienten (5-Jahres-Überlebensrate 79 %). In der ungünstigen Prognosegruppe (16 % des Gesamtkollektivs) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate nur 48 %.

Therapie

Nicht-Seminome

Stadium I

Mehr als 50 % der Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren oder Kombinationstumoren aus Nicht-Seminom- und Seminomanteilen stellen sich heute im klinischen Stadium I vor, d. h. die Tumormarker normalisieren sich nach der Semikastration, bildgebend und klinisch ergibt sich kein Anhalt für Metastasen. Der Anteil dieser Patienten ist in den vergangenen Jahrzehnten angestiegen, wohl als Folge früherer Diagnosestellung aufgrund verbesserter Aufklärung von Ärzteschaft und Bevölkerung. Die Heilungsrate beträgt insgesamt etwa 99 %.

Etwa 30 % der Patienten im klinischen Stadium I haben okkulte Metastasen. Die mediane Zeit bis zum Nachweis des Rezidives liegt bei 5–6 Monaten; etwa 10 % der Rezidive treten nach mehr als zwei Jahren auf und entsprechen somit Spätrezidiven. Bei etwa 50 % der Rezidive ist die Erkrankung auf den Retroperitonealraum beschränkt. Ein Anstieg der Tumormarker HCG und/oder AFP wird bei etwa 70 % der Patienten mit rezidivierter Erkrankung beobachtet, in 20 % der Fälle sind erhöhte Tumormarker die einzige Krankheitsmanifestation [21–23].

Tabelle 4. Hodentumoren außer Keimzelltumoren (nach WHO 2004) [20].

Tumorart	ICD-O-Schlüssel
Keimstrang-/Stromatumoren	
Leydig-Zell-Tumor	8650/1
Maligner Leydig-Zell-Tumor	8650/3
Sertoli-Zell-Tumor	8640/1
Sertoli-Zell-Tumor, lipidreiche Variante	8641/0
Sklerosierender Sertoli-Zell-Tumor	
Großzelliger, kalzifizierender Sertoli-Zell-Tumor	8642/1
Maligner Sertoli-Zell-Tumor	8640/3
Granulosazelltumor	8620/1
Granulosazelltumor, adulter Typ	8620/1
Granulosazelltumor, juveniler Typ	8622/1
Thekom	8600/0
Fibrom	8810/0
Inkomplett differenzierte Keimstrang-/Stromatumoren	8591/1
Mischformen	8592/1
Maligne Keimstrang-/Stromatumoren	8590/3
Tumoren mit Keimzell- und Keimstrang-/Stroma-Elementen	
Gonadoblastom	9073/1
Unklassifizierte Tumoren	
Verschiedene Tumoren	
Karzinoidtumor	8240/3
Tumoren vom Ovarepitheltyp	
Seröser Tumor mit Borderline-Malignität	8442/1
Seröses Karzinom	8441/3
Hoch differenziertes endometroides Karzinom	8380/3
Muzinöses Zystadenom	8470/0
Muzinöses Zystadenokarzinom	8470/3
Brenner-Tumor	9000/0
Nephroblastom	8960/3
Paragangliom	8680/1
Hämatopoetische Tumoren	
Tumoren der Sammelgänge und des Rete	
Adenom	8140/0
Karzinom	8140/3
Tumoren paratestikulärer Strukturen	
Adenomatoidtumor	9054/0
Malignes Mesotheliom	9050/3
Benignes Mesotheliom:	
Hoch differenziertes papilläres Mesotheliom	9052/0
Zystisches Mesotheliom	9055/0
Adenokarzinom des Nebenhodens	8140/3
Papilläres Zystadenom des Nebenhodens	8450/0
Melaninpigmentierter neuroektodermaler Tumor	9363/0
Desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor	8806/3

Tabelle 4. Hodentumoren außer Keimzelltumoren (nach WHO 2004) [20]. *(Fortsetzung)*

Tumorart	ICD-O-Schlüssel
Mesenchymale Tumoren des Samenstrangs und der Hodenanhangsgebilde	
Sekundäre Hodentumoren	
ICD-O-Schlüssel für das biologische Verhalten von Neoplasien: -/0 Benigne -/1 Borderline -/2 In-situ-Karzinome und intraepitheliale Neoplasien Grad III -/3 Maligne	

Seit Beginn der 1980er Jahre wurden an einigen spezialisierten Zentren „wait and see"-Studien durchgeführt, d. h. Patienten im klinischen Stadium I wurden nach der Semikastration ohne weitere Therapie in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm genommen. Obwohl es keinen Konsensus über das optimale „wait and see"-Protokoll gibt, werden im ersten Jahr generell monatliche Untersuchungen (körperliche Untersuchung, Tumormarker) empfohlen, da die Erkrankung rasch fortschreiten kann. Thoraxübersichtsaufnahmen und Abdomen-CT werden in den einzelnen Studien mit unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt; den britischen und europäischen Empfehlungen zufolge sind im ersten Jahr mindestens drei CT-Untersuchungen (durchzuführen in den Monaten 0, 3, 12) erforderlich [9, 24]. Durch sonographische Untersuchungen alternierend mit CT-Kontrollen kann die frühe Entdeckung von retroperitonealen Rezidiven eventuell verbessert werden, doch ist die Qualität der sonographischen Untersuchung stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers.

Im Rahmen dieser engmaschigen Nachsorgeprogramme gelingt es, die meisten Rezidive in einem frühen, prognostisch günstigen Stadium zu erfassen und einer Therapie zuzuführen. Nach Therapie können etwa 90 % der Patienten mit rezidivierter Erkrankung Langzeitüberleben erwarten. Für das Gesamtkollektiv der Patienten in „wait and see"-Programmen können folglich langfristige krankheitsfreie Überlebensraten von 97 % erreicht werden. Voraussetzung für gute Gesamtergebnisse in „wait and see"-Programmen sind allerdings eine gute Compliance des Patienten mit häufigen Nachsorgeuntersuchungen sowie eine sehr große Erfahrung des betreuenden Arztes. „Wait and see"-Programme sollten daher nicht von Ärzten durchgeführt werden, die pro Jahr nur wenige neue Patienten mit Hodentumoren sehen.

Die Histologie des Primärtumors ist geeignet, das Rezidivrisiko von Patienten im klinischen Stadium I abzuschätzen. Als wichtigster Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko wurde in mehreren Studien eine Tumorzellinvasion testikulärer Blut- oder Lymphgefäße identifiziert [25]. Darüber hinaus zeigen Studien der letzten Zeit, dass Patienten mit überwiegend embryonalem Karzinom im Primärtumor ein erhöhtes Rezidivrisiko tragen.

Die Kenntnis der Risikofaktoren führte zu einer Modifikation der „wait and see"-Strategie. „Hochrisiko-Patienten" mit einem Rezidivrisiko von 40–50 %, die etwa ein Viertel aller Patienten im klinischen Stadium I ausmachen, erhalten zwei Zyklen adjuvante Chemotherapie [9, 26, 27]. Die verbleibenden „Niedrigrisiko-Patienten" mit einem Rezidivrisiko von annähernd 15–20 % werden dem „wait and see"-Programm zugeführt [9]. Eine adjuvante Chemotherapie stellt bei diesen Patienten kein Standardvorgehen dar, wäre aber, wenn häufige Kontrolluntersuchungen nicht sicher durchgeführt werden können, eine erwägenswerte Option.

Es sei nochmals betont, dass das „wait and see"-Verfahren nur von Ärzten mit sehr umfangreicher Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit Hodentumoren (mindestens 15 neue Patienten pro Jahr) durchgeführt werden sollte.

Die diagnostische retroperitoneale Lymphadenektomie sollte Patienten im klinischen Stadium I vorbehalten sein, die weder einer Surveillance-Strategie (Niedrig-Risiko-Gruppe) noch einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden können [9].

Bei der modifizierten retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) [28] sind die Dissektionsfelder bei linksseitigen Hodentumoren wie folgt definiert: paraaortale Region zwischen A. renalis und Aortenbifurkation sowie die präaortale Region zwischen dem Abgang der A. renalis und der A. mesenterica inferior. Da beim rechtsseitigen Hodentumor die Streuung der primär befallenen Lymphknotenstationen größer ist, muss sich die Lymphknotendissektion über die gesamte paracavale, präcavale und interaortocavale Region erstrecken – vom Abgang der A. renalis dextra bis zur Bifurkation der A. iliaca communis. Zum Dissektionsfeld gehört auch die präaortale Region zwischen A. renalis und A. mesenterica inferior. Die A. mesenterica inferior sollte möglichst erhalten werden.

Als Standardvorgehen hat sich die nerverhaltende Lymphadenektomie durchgesetzt [9, 29]. Bei diesem von Donohue und Mitarbeitern entwickelten Verfahren werden die feinen sympathischen Nervenäste mit Gefäßbändchen angeschlungen und erhalten. Das Dissektionsgebiet bei rechtsseitigen Tumoren wurde im Vergleich zur modifizierten RLA weiter eingeschränkt, beim linksseitigen Hodentumor ist das Dissektionsgebiet größer als von Weißbach [28] angegeben und erstreckt sich auch auf die Lymphknoten der A. iliaca communis sinistra. Nach Angaben von Donohue ist bei 61 Patienten mit negativen Lymphknoten kein retroperitoneales Rezidiv aufgetreten und die Ejakulation bei allen Patienten erhalten geblieben [29].

Als Alternative zur offenen nerverhaltenden retroperitonealen Lymphadenektomie wird in den letzten Jahren von manchen Zentren eine laparaskopische retroperitoneale Lymphadenektomie angeboten. Eine laparaskopische Lymphadenektomie kann eine sinnvolle Alternative darstellen, eine abschließende Beurteilung ist derzeit jedoch noch nicht möglich [30].

Eine besondere Gruppe bilden Patienten im Stadium I, bei denen sich bildgebend keine Metastasen nachweisen lassen, die Tumormarker nach der Semikastration jedoch erhöht bleiben. Obwohl eine retroperitoneale Lymphadenektomie als Behandlungsoption für diese Patienten diskutiert werden kann, sollte in der Regel eine Chemotherapie (3 Zyklen Standardchemotherapie nach dem PEB-Protokoll) zum Einsatz kommen (Tabelle 5).

Stadien IIA/B

Etwa ein Viertel der Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren stellt sich mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen von bis zu 5 cm Durchmesser vor. In den USA wird gegenwärtig bis zu einer Lymphknotengröße von 2 cm eine beidseitige retroperitoneale Lymphadenektomie mit Nerverhaltung favorisiert. Allerdings geht auch hierunter die antegrade Ejakulation bei 5–32 % der Patienten verloren [31, 32]. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten wird allein durch den operativen Eingriff dauerhaft geheilt. Die andere Hälfte der Patienten entwickelt ein Rezidiv und muss einer Chemotherapie (in der Regel drei Zyklen) zugeführt werden. Werden wenige Wochen nach der Operation zwei Zyklen adjuvante Chemotherapie verabreicht, so bleiben mehr als 95 % der Patienten langfristig krankheitsfrei [33, 34].

Als Alternative zur bilateralen retroperitonealen Lymphadenektomie in den Stadien IIA/B wird seit vielen Jahren zunehmend eine primäre Chemotherapie (drei Zyklen) favorisiert [35, 36]. Bei Lymphknoten von deutlich mehr als 2 cm Durchmesser darf dieses Vorgehen als Therapiestandard angesehen werden. Etwa zwei Drittel der Patienten erreichen nach drei Zyklen Chemotherapie eine komplette Remission und werden dann nur weiter beobachtet. Bei dem verbleibenden Drittel der Patienten müssen nach der Chemotherapie noch Tumorreste operativ entfernt werden. Dieses Vorgehen erspart einem wesentlichen Teil der Patienten die Morbidität eines operativen Eingriffs. Dieser Vorteil wird allerdings durch eine Rezidivrate von annähernd 10 % erkauft, wobei jedoch ein Teil der Rezidive nur aus reifem Teratom besteht. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden,

Tabelle 5. PEB-Protokoll.

Cisplatin	20 mg/m^2	Tag 1–5
Etoposid	100 mg/m^2	Tag 1–5
Bleomycin	30 mg/m^2	Tag 1, 8, 15

(Wiederholung alle 3 Wochen)

dass Intervallverlängerungen und Dosisreduktionen zu einer Erhöhung der Rezidivrate nach Chemotherapie führen.

Der Patient sollte grundsätzlich über beide Therapieoptionen (primäre retroperitoneale Lymphadenektomie versus primäre Chemotherapie) eingehend aufgeklärt werden. Neben den Präferenzen des Patienten kann für die Entscheidung herangezogen werden, dass Patienten ohne Teratom-Anteile im Primärtumor häufiger eine komplette Remission auf Chemotherapie erreichen. Auch normale Tumormarker HCG und AFP sowie eine erhöhte LDH sagen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission voraus. Wird bei Patienten nach primärer Chemotherapie keine Operation durchgeführt, muss eine langfristige Nachsorge sichergestellt sein, da Rezidive auch noch nach vielen Jahren auftreten können.

Nach histologisch nachgewiesenem Befall bei einer primären retroperitonealen Lymphadenektomie sind zwei Zyklen adjuvante Chemotherapie im allgemeinen einer „watch and wait"-Strategie vorzuziehen. Die „watch and wait"-Strategie (engmaschige monatliche Kontrolluntersuchungen im ersten Jahr) erfordert ähnlich der „wait and see"-Strategie im Stadium I eine sehr große Erfahrung und beinhaltet erhebliche Risiken. Zwei Zyklen Chemotherapie sind allerdings nur dann ausreichend, wenn eindeutig eine adjuvante Situation vorliegt (Tumormarker in den Normalbereich zurückgekehrt bzw. R0-Resektion der fraglich befallenen Lymphknotenstationen). Im Zweifelsfall (bei längerem Abstand zur Operation) ist eine Klärung durch erneute Untersuchungen notwendig. Alle Patienten mit verbliebenem Tumor, auch wenn nur eine geringfügige Tumormarkererhöhung vorliegt, müssen drei Zyklen Chemotherapie erhalten.

Stadien IIC und III

Während Patienten im Stadium IIB im Einzelfall (z. B. solitärer größerer Lymphknoten) noch einer primären bilateralen retroperitonealen Lymphadenektomie zugeführt werden können, müssen alle Patienten mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen von über 5 cm Durchmesser, mit Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells und Organmetastasen primär mit einer Chemotherapie behandelt werden. Der Therapieumfang richtet sich dabei nicht nach dem TNM-Stadium, sondern nach der Prognosegruppe (Tabelle 1). Nach der IGCCCG-Klassifikation werden eine günstige, eine intermediäre und eine ungünstige Prognosegruppe unterschieden.

Die Standardtherapie für Patienten der günstigen Prognosegruppe (5-Jahres-Überlebensrate von 92 %) besteht aus drei Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Protokoll (Tabelle 5). Es ist in zwei großen randomisierten Studien nachgewiesen worden, dass vier gegenüber drei Zyklen Chemotherapie in der günstigen Prognosegruppe zu keiner Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens führen, dass aber bei vier Zyklen die Toxizität deutlich erhöht ist [37, 38]. Die Rate von Spätrezidiven ist nach 3 Zyklen nicht erhöht [39]. Es muss aber an dieser Stelle betont werden, dass optimale Ergebnisse nur zu erreichen sind, wenn die Zytostatika in voller Dosis und ohne Intervallverlängerungen verabreicht werden. Beispielsweise führte der Verzicht auf Bleomycin in einer Studie zu einer signifikanten Verschlechterung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens. Auch eine Reduktion der Dosierungen von Etoposid und Bleomycin hatte eine ähnlich ungünstige Auswirkung auf die Überlebensrate [40]. Eine erniedrigte Leukozytenzahl an Tag 22 darf nicht dazu führen, dass die Dosierungen der Zytostatika reduziert werden oder dass der anstehende Chemotherapiezyklus verschoben wird.

Patienten der intermediären Prognosegruppe erhalten vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Protokoll (Tabelle 5). Eine europäische Studie prüft derzeit, ob sich durch Hinzufügen von Paclitaxel die Überlebensrate verbessern lässt. Von einer Therapieintensivierung mit zwei Zyklen Hochdosis-Chemotherapie und Stammzellsupport profitieren Patienten aus der intermediären Prognosegruppe nicht [41]. Bei der Verabreichung von vier Zyklen Standardchemotherapie muss darauf geachtet werden, dass Dosisreduktionen und Intervallverlängerungen wenn irgend möglich unterbleiben. Modifikationen der Standardtherapie sollten nur nach Rücksprache mit Experten durchgeführt werden.

Auch für die ungünstige Prognosegruppe (5-Jahres-Überlebensrate 48 %) stellen vier Zyklen PEB den Standard dar. Mehrere Studien zeigten eine Verbesserung der Überlebensraten von Hochrisikopatienten im Verlauf der Cisplatin-Ära [42, 43]. Als Ursachen werden neben dem Ersatz von Vinblastin durch Etoposid kumulative Erfahrung, Fortschritte in der Supportivtherapie und Therapieintensivierung diskutiert. Die einzige bislang publizierte Phase-III-Studie, die das Standardprotokoll PEB mit einem konventionellen dosisintensivierten Protokoll (BOP/VIP-B) verglich, konnte keinen Überlebensvorteil für die Patienten im experimentellen Studienarm zeigen [44]. Die fehlende Überlegenheit könnte u. a. daran liegen, dass bei fast der Hälfte der Patienten moderate Dosisreduktionen durchgeführt wurden. Der Austausch von Bleomycin durch Ifosfamid führte nicht zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse. Eine randomisierte Studie (PEB versus PEI) zeigte bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und ungünstigen Risikofaktoren (poor-risk) keine Unterschiede im Langzeitüberleben (etwa 60 % nach 7,3 Jahren) [45]. Auch die nachträgliche Klassifizierung nach IGCCCG-Kriterien veränderte diese Ergebnisse nicht.

Obwohl die Ergebnisse einer primären Dosisintensivierung (von Etoposid und Ifosfamid) mit Stammzellsupport im Rahmen einer Phase-I/II-Studie viel versprechend waren [46] und eine „matched pair"-Analyse für diesen Therapieansatz eine signifikant höhere 3-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (80 % versus 61 %) ergab [47], ist die Evidenz für eine primäre Hochdosistherapie gering. In einer US-Amerikanischen Studie, in der 4 Zyklen PEB mit 2 Zyklen PEB gefolgt von 2 Zyklen Hochdosis-Chemotherapie verglichen wurden, zeigte sich in Bezug auf das Überleben kein Unterschied zwischen beiden Armen [41]. Auch eine randomisierte Studie aus Frankreich ergab keinen Vorteil für eine primäre Hochdosistherapie [48]. Dieses Konzept dürfte somit nicht weiter verfolgt werden.

Die strikte Einhaltung der Therapieintervalle und die volle Dosierung der Therapie sind bei den Hochrisikopatienten von besonders großer Bedeutung. Da diese Patienten auch ein erhöhtes Risiko therapieassoziierter Mortalität aufweisen, empfehlen wir die Behandlung der betroffenen Patienten durch Ärzte mit großer Erfahrung in der Chemotherapie von Hodentumoren (mindestens 10–15 Therapien pro Jahr) [1]. In einer internationalen Studie war die Rate therapiebedingter Todesfälle an Zentren, die weniger als fünf Patienten einbrachten, erheblich höher als an Institutionen, die 20 oder mehr Fälle behandelten (13 % versus 3 %) [49].

Von kritischer Relevanz ist bei vielen Patienten aus der ungünstigen Prognosegruppe die sehr rasche Einleitung der Therapie. Es darf daher keine wertvolle Zeit mit Diagnostik verloren gehen. So sollte bei gefährdeten Patienten nicht die Histologie abgewartet werden, wenn Tumorläsion im Hoden, charakteristische Verteilung der Metastasierung und erhöhte Tumormarker ohnehin keinen Zweifel an der Diagnose lassen. In besonderem Maße gefährdet sind Patienten mit fortgeschrittener Lungenmetastasierung und sehr hohem Tumormarker HCG (Chorionkarzinom-Syndrom). Diese Patienten sind durch Hämoptysen, Hämatothorax und respiratorische Insuffizienz bedroht. Die Chemotherapie muss bei diesen Patienten sofort (am gleichen Tag) beginnen; die Patienten müssen sehr sorgfältig überwacht werden mit Gewichtskontrolle und Flüssigkeitsbilanzierung.

Supportivtherapie

Die Chemotherapie von Hodentumoren ist mit erheblicher Toxizitiät assoziiert. Selbst für Patienten mit prognostisch günstiger Metastasierung wird in neueren Studien eine therapieassoziierte Mortalität von 2–3 % berichtet; sie steigt für Patienten mit prognostisch ungünstiger Metastasierung auf etwa 5 % an.

Um die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität niedrig zu halten, sind verschiedene supportive Maßnahmen erforderlich:

Aufgrund der Nephro- und Ototoxizität von Cisplatin müssen vor Beginn der Chemotherapie eine Kreatinin-Clearance (oder nuklearmedizinische Nierenclearance-Untersuchung) und ein Audiogramm veranlasst werden. Zumindest bei Risikofällen (vorbestehende Funktionseinschränkung) und längerer Therapie (mehr als 3 Zyklen) werden diese Untersuchungen vor je-

dem Zyklus wiederholt. Wegen der pulmonalen Toxizität von Bleomycin soll vor jedem Zyklus eine Lungenfunktion durchgeführt werden. Da die Chemotherapie in seltenen Fällen ein kardiovaskuläres Ereignis auslösen kann, wird vor Beginn der Therapie ein EKG durchgeführt.

Wegen der Nephrotoxizität von Cisplatin muss der Patient an den Tagen der Chemotherapie einschließlich Trinkmenge eine Flüssigkeitszufuhr von etwa 6 l erhalten. Prinzipiell kann, sofern die Erkrankung nicht zu fortgeschritten ist und es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt, die Therapie ambulant durchgeführt werden. In den USA ist die ambulante Applikation seit vielen Jahren üblich. Der Patient erhält dabei an den Therapietagen jeweils 4–4,5 l parenterale Flüssigkeitszufuhr über 6–8 Stunden. Abgesehen von den Zytostatikalösungen werden je zur Hälfte physiologische NaCl- und 5 %ige Glucose-Lösung infundiert. Selten kommt es zu einer stärkeren Gewichtszunahme durch Flüssigkeitseinlagerung, die eine diuretische Therapie erforderlich macht. Dabei ist zu beachten, dass Schleifendiuretika wie Furosemid die Nephrotoxizität von Cisplatin erhöhen. Deshalb sollte man bei jungen Patienten mit gesundem Herz-Kreislauf-System eine gewisse Gewichtszunahme tolerieren und mit Schleifendiuretika sehr zurückhaltend sein.

Eine Studie, die das 5-Tage-Regime des PEB-Protokolls mit einem 3-Tage-Regime (identische Gesamtdosen der Zytostatika) verglich, zeigte für das 3-Tage-Regime eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen und Ototoxizität, wenn vier Zyklen gegeben wurden [50]. Das 5-Tage-Regime gilt weiterhin als Standard.

Patienten mit großer Tumorlast und sehr hoher LDH (> 1000 U/l) sind gefährdet, im ersten Zyklus ein Tumorlysesyndrom zu entwickeln. Diese Patienten sollten daher neben einem hohen Gesamtvolumen an Infusionslösungen 300 mg Allopurinol täglich erhalten. Darüber hinaus ist die Infusion von Natriumbicarbonat oder rekombinanter Rasburikase (Fasturtec®) zu überlegen.

Cisplatin gehört zu den hochemetogenen Zytostatika. Als antiemetische Prophylaxe wird heute die Kombination eines 5-HT_3-Antagonisten mit Dexamethason (z. B. 2 x tgl. 8 mg) empfohlen [51]. Sofern hierunter keine ausreichende antiemetische Kontrolle erreicht wird, sollte Aprepitant (Emend®) hinzugegeben werden [52]. Die 5-HT_3-Antagonisten verursachen gelegentlich eine schwere Obstipation, die die Gabe von Laxantien erforderlich macht. Dexamethason führt bei einem Teil der Patienten zu dyspeptischen Beschwerden, die zunächst mit Antacida behandelt werden können. Wenn die Kombination aus 5-HT_3-Antagonist und Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nicht ausreicht, können zusätzlich Benzodiazepine, z. B. Lorazepam (Tavor®) oder Dikaliumclorazepat (Tranxilium®), gegeben werden. Tavor® eignet sich besonders für Patienten, die im Verlauf einer Chemotherapieserie unter antizipatorischem Erbrechen leiden. Als Alternative zu Bezodiazepinen kommen auch Neuroleptika wie z. B. Haloperidol (Haldol®) oder Levomepromazin (Neurocil®) in Frage.

Cisplatin führt häufig zu verzögerter Übelkeit und verzögertem Erbrechen bis zu 7 Tagen nach Abschluss der Therapie. Die Patienten benötigen daher an den ersten Tagen nach der Therapie eine Prophylaxe (z. B. 3 x 4 mg Dexamethason p. o. über 2 Tage und 3 x 30 Tropfen MCP über 3–5 Tage). Als Folge der Therapie mit Dexamethason können Mundsoor und Steroidakne auftreten. Mundsoor wird in leichten Fällen mit Ampho-Moronal-Suspension, bei ausgedehntem Befall zusätzlich mit Fluconazol (Diflucan®) behandelt. In Einzelfällen können trotz Prophylaxe verzögerte Übelkeit und Erbrechen so ausgeprägt sein, dass infolge mangelnder Flüssigkeitsaufnahme bzw. wegen starkem Flüssigkeitsverlust die Entwicklung von Niereninsuffizienz und Kreislaufversagen drohen. Die Patienten müssen über diese Gefahr aufgeklärt werden und bei Bedarf parenterale Flüssigkeitssubstitution erhalten.

Zwischen den Chemotherapiezyklen muss zweimal wöchentlich das Blutbild kontrolliert werden. Dabei ist zu beachten, dass es im ersten Zyklus besonders bei Patienten mit größerer Tumormasse schon wenige Tage nach dem Ende der 5-tägigen Therapie zu einem steilen Abfall der Granulozyten mit entsprechender Infektionsgefährdung kommen kann. Ansonsten wird der Leukozytennadir nach der Kombination Cisplatin, Etoposid und Bleomycin etwa an Tag 14–16 beobachtet. Die Patienten müssen über die

Risiken von Fieber in der granulozytopenischen Phase eingehend informiert werden. Bei Auftreten von neutropenischem Fieber muss unverzüglich eine breite antibiotische Therapie (z. B. mit Amoxicillin/Clavulansäure p. o. in Kombination mit Ciprofloxacin 2 x 500 mg p. o. oder Piperacillin/Tazobactam i. v.) eingeleitet werden. Die orale antibiotische Therapie kann bei gutem Allgemeinzustand des Patienten und gesicherter ärztlicher Überwachung prinzipiell ambulant durchgeführt werden. Dieses Vorgehen hat sich in Studien als sicher erwiesen. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit hohen septischen Temperaturen muss umgehend eine Klinikeinweisung veranlasst werden.

Bei Patienten mit neutropenischem Fieber muss beim nachfolgenden Zyklus der prophylaktische Einsatz von G-CSF (Neupogen® oder Granocyte®) erwogen werden. Die Gabe von G-CSF beginnt dann etwa an Tag 8 unabhängig von der aktuellen Leukozytenzahl. Wird G-CSF erst beim Erreichen des Nadirs eingesetzt, ist die Wirksamkeit fraglich; der Einsatz von G-CSF bei schon eingetretener Neutropenie sollte daher auf schwerwiegende lebensbedrohende Infektionen beschränkt bleiben. An dieser Stelle muss betont werden, dass der Einsatz von G-CSF kurz vor dem Folgezyklus – um die Leukozytenzahl zu Beginn der Chemotherapie zu erhöhen – keinesfalls gerechtfertigt ist. Es ist für diese Situation sogar ein ungünstiger Einfluss auf die Knochenmarkfunktion beschrieben worden [53]. Als Alternative zu Neupogen® oder Granocyte® kann pegyliertes G-CSF (Neulasta®) eingesetzt werden. Der Vorteil des pegylierten Präparates liegt in der nur einmaligen Injektion etwa 24 Stunden nach Ende der Chemotherapie und in dem weitgehend fehlenden überschießenden Granulozytenanstieg in der Regenerationsphase, der nicht selten mit starken Kreuzschmerzen einhergeht.

Im Verlauf der Chemotherapie entwickeln die meisten Patienten einen signifikanten Abfall der Hämoglobinkonzentration. Unter Standardtherapie werden aber nur in wenigen Fällen Bluttransfusionen erforderlich. Wegen des Infektionsrisikos (Hepatitis) muss die Indikation zu Bluttransfusionen bei jungen, mit kurativer Intention behandelten Patienten sehr restriktiv gestellt werden. Zur Vermeidung einer Transfusion ist in diesen Fällen auch der Einsatz von Erythropoetin zu erwägen. Dabei ist zu beachten, dass die Latenz bis zum Ansprechen auf Erythropoetin bei mehr als 2 Wochen liegt.

Der Einsatz von G-CSF und Erythropoetin muss wegen der hohen Kosten sehr gut begründet sein. Es soll an dieser Stelle auf die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) verwiesen werden.

Die Therapie von HIV-infizierten Patienten mit Hodentumoren sollte sich unter Beachtung der entsprechenden Supportivtherapie mit Fortführung/Initiierung einer antiretroviralen Behandlung nicht von der üblichen Standardtherapie unterscheiden [54, 55].

Tumorresiduen nach Chemotherapie

Nach Chemotherapie von nicht-seminomatösen Hodentumoren finden sich bei einem Teil der Patienten trotz im Normbereich liegender Tumormarker bildgebend noch Tumorreste. Zwei großen Serien zufolge, die Tumorresiduen im Retroperitoneum untersuchten, handelt es sich hierbei um Nekrose/Fibrose in etwa 45 % der Fälle, bei etwa 42 % liegt reifes Teratom und bei 13 % der Patienten vitaler undifferenzierter Tumor vor [56, 57]. Tumorresiduen, die nur Nekrose/Fibrose enthalten, sind benigne; bei Resektion von Tumorresiduen mit dieser Histologie hat der Eingriff nur einen diagnostischen Wert. Bei Tumorresten, die reifes Teratom oder vitalen undifferenzierten Tumor enthalten, ist die Resektion dagegen von therapeutischer Relevanz.

Bei Nachweis von vitalem undifferenzierten Tumor galt bis vor einigen Jahren die Gabe von zwei weiteren Zyklen Chemotherapie als Standard. Allerdings konnte eine große retrospektive Studie für die adjuvante Chemotherapie nach kompletter Resektion von vitalem undifferenzierten Tumor im Vergleich zu nur beobachteten Patienten zwar eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (69 % versus 52 %), jedoch keine signifikante Erhöhung der Überlebensrate zeigen (74 % versus 70 %, nicht signifikant) [58]. Drei unabhängige Prognosefaktoren waren mit dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben korreliert: komplette Resektion, weniger als 10 % maligne

Zellen im Resektat und günstige Prognosegruppe nach IGCCCG-Kriterien. Nach diesen Kriterien wurden drei Risikogruppen gebildet: Patienten ohne Risikofaktor bildeten die günstige Gruppe, Patienten mit nur einem Risikofaktor die intermediäre Gruppe und Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren die ungünstige Gruppe. Die Patienten in der günstigen Prognosegruppe hatten mit und ohne adjuvante Chemotherapie eine Gesamtüberlebensrate von 100 %. Dagegen hatte die adjuvante Chemotherapie einen signifikant günstigen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in der intermediären Prognosegruppe (84 % versus 42 % und 88 % versus 56 %). In der ungünstigen Prognosegruppe zeigte sich dagegen kein Effekt für die adjuvante Chemotherapie (progressionsfreies Überleben 45 % mit und ohne Chemotherapie; Gesamtüberleben 55 % versus 60 %, nicht signifikant). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass offensichtlich nur Patienten in der intermediären Prognosegruppe von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Obwohl sich die Patientengruppen mit und ohne adjuvante Chemotherapie in dieser Studie nicht signifikant unterschieden, muss die etwas eingeschränkte Aussagekraft wegen der retrospektiven Datenerhebung betont werden. Statistisch aussagefähige Daten aus prospektiven Studien sind auch für die Zukunft wegen der Seltenheit der beschriebenen Situation nicht zu erwarten. Für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden.

Patienten mit Tumorresiduen von mehr als 1 cm Durchmesser sollten einer Resektion zugeführt werden, da sich die Histologie im Resttumor auch mit Hilfe prognostischer Modelle nicht verlässlich vorhersagen lässt [31, 59]. Die Wahrscheinlichkeit, vitalen Tumor im Resektat zu finden, kann mittels einer mathematischen Formel berechnet werden. Allerdings bleibt es dem Einzelfall vorbehalten, dieses statistische Modell in den Entscheidungsprozess für oder gegen eine Resektion mit einzubeziehen. Als Prädiktoren der Histologie haben sich die Größe des Residualtumors, die Größenabnahme des Tumors unter Chemotherapie, Teratomelemente im Primärtumor sowie die Höhe von HCG, AFP und LDH vor Chemotherapie herausgestellt [56, 57]. Die wichtigsten Parameter sind hierbei die Größe des Residualtumors und die Größenabnahme unter Chemotherapie [60, 61]. Beträgt die Größenabnahme nach radiologischen Kriterien mehr als 90 % und enthält der Primärtumor keine Teratomanteile, kann – ebenso wie bei Residuen von 1–2 cm Größe – im Einzelfall eine engmaschige Beobachtung als Alternative zu einer sofortigen Resektion erwogen werden [61]. Dagegen sollte die Entscheidung für eine Resektion nicht vom Ergebnis einer Positronenemissionstomographie abhängig gemacht werden. Die verfügbaren Daten erlauben noch keine abschließende Beurteilung dieses Untersuchungsverfahrens bei Patienten mit Keimzelltumoren [62, 63].

Eine komplette bilaterale retroperitoneale Lymphadenektomie ist nicht erforderlich, sofern in der Schnellschnittuntersuchung keine vitalen undifferenzierten Tumoranteile gefunden werden [64]. Die Beschränkung der Dissektion auf den Residualtumor und die angrenzende Region hat den Vorteil, dass einem wesentlichen Teil der Patienten die antegrade Ejakulation erhalten werden kann. Wird bei ausgedehnten Tumorresiduen eine bilaterale Dissektion erforderlich, sollte ein nerverhaltendes Vorgehen gewählt werden [65]. Für die Resektion von umschriebenen Tumorresiduen kommt eventuell ein laparoskopisches Vorgehen in Frage. Eine abschließende Beurteilung dieses Verfahrens lässt die gegenwärtige Datenlage aber noch nicht zu, so dass sie weiterhin als experimentell zu gelten hat [66].

Obwohl sich in Tumorresiduen in der Lunge deutlich häufiger Nekrose/Fibrose als in Residualtumoren im Retroperitoneum finden, ist grundsätzlich auch eine Resektion von pulmonalen Tumorresten anzustreben. Im Einzelfall kann eine engmaschige Beobachtung erwogen werden, z. B. bei Herden, die unter Chemotherapie eine starke Schrumpfungstendenz zeigten oder bei einer großen Anzahl von Residualherden, die ausgedehnte Resektionen erfordern würden.

Bei etwa einem Drittel der Patienten sind die Tumorreste auf mehrere anatomische Lokalisationen – am häufigsten Retroperitoneum und Lungen – verteilt. Grundsätzlich besteht die

Indikation zur Resektion aller Tumorresiduen [67–69]. Bei Patienten mit Nekrose/Fibrose im Retroperitonealraum findet sich in den pulmonalen Tumorresten die gleiche günstige Histologie mit einer Wahrscheinlichkeit von 89 % [70]. Wegen des hohen prädiktiven Wertes der Histologie im Retroperitonealraum sollte die retroperitoneale Lymphadenektomie im Allgemeinen vor einer Thorakotomie durchgeführt werden. Die Entscheidung, ob bei Patienten mit Nekrose/Fibrose im Retroperitonealraum auf eine sofortige Resektion pulmonaler Residuen zugunsten einer engmaschigen Beobachtung verzichtet wird, ist im Einzelfall schwierig. Es sollte daher möglichst eine Expertenmeinung eingeholt werden.

Salvage-Therapie

Etwa 20 % der Patienten in den Stadien IIC und III sind entweder refraktär auf die primäre Chemotherapie oder entwickeln nach zunächst erfolgreicher Therapie ein Rezidiv. Diese Rate steigt an, wenn im Rahmen der Primärtherapie Dosisreduktionen oder Intervallverlängerungen erfolgten. Diese Erfahrung unterstreicht nochmals die Notwendigkeit, im Rahmen der Primärtherapie die Dosisintensität insbesondere bei Risikopatienten in der intermediären und ungünstigen Prognosegruppe nach IGCCCG wenn irgend möglich einzuhalten. Patienten, deren Erkrankung dennoch auf die erste Therapie refraktär ist oder die ein Rezidiv entwickeln und daher eine zweite Chemotherapie – eine Salvage-Chemotherapie – benötigen, haben insgesamt eine ungünstige Prognose.

Wenn sich die Diagnose eines Tumorrezidives oder einer Tumorprogression nur auf erhöhte Tumormarker stützt, muss der Tumormarkeranstieg mindestens durch zwei Messungen dokumentiert sein. Dabei ist zu beachten, dass mäßig erhöhte Tumormarker eine andere Ursache als ein Tumorrezidiv haben können. So kommen leicht erhöhte Messwerte für HCG bei Hypogonadismus und bei Cannabis-Konsum und erhöhte Konzentrationen von AFP bei Lebererkrankungen vor. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass bei hohen Tumormarkerspiegeln zu Beginn einer Chemotherapie und großen Residualtumoren am Ende der Chemotherapie die Tumormarker trotz erfolgreicher Therapie noch für 2–3 Monate leicht erhöht sein können (Markerplateau). Die Tumormarker müssen in dieser Situation engmaschig kontrolliert werden und nur im Falle einer nachgewiesenen Progression im weiteren Verlauf besteht die Indikation zu einer Salvage-Therapie. Liegen dagegen die Tumormarker im Normbereich und stützt sich die Diagnose einer Progression oder eines Rezidivs nur auf bildgebende Befunde, so steht an erster Stelle die operative Maßnahme zur histologischen Bestätigung. Findet sich in den Tumorläsionen nur reifes Teratom, so liegt ein „growing teratoma"-Syndrom vor, das eine komplette Resektion, aber keine Salvage-Chemotherapie erforderlich macht.

Konventionelle Salvage-Therapie

Nach einer konventionellen Salvage-Chemotherapie können insgesamt etwa 20–30 % der Patienten ein krankheitsfreies Langzeitüberleben erwarten [71, 72]. Allerdings stellen Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie benötigen, eine prognostisch sehr heterogene Gruppe dar. Als ungünstige Prognosefaktoren haben sich ein inkomplettes Ansprechen auf die Primärtherapie, ein kurzes Intervall bis zur Tumorprogression (weniger als zwei Jahre) und deutlich erhöhte Tumormarker HCG (> 100 U/l) und AFP (> 100 U/ml) erwiesen [73]. Patienten, die maximal zwei dieser ungünstigen Faktoren aufweisen, erreichten in einer Studie eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 50 %, bei Vorliegen aller drei ungünstigen Prognosefaktoren bestand keine Aussicht auf krankheitsfreies Langzeitüberleben.

Als Chemotherapie der Wahl gilt eine Kombination aus Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin (Tabelle 6). Alternativ kann anstelle von Etoposid auch Vinblastin (VIP-Protokoll) oder Paclitaxel (TIP-Regime) eingesetzt werden [31, 74]. Allerdings sollte vor Einsatz dieser Substanzen eine Expertenmeinung eingeholt werden. Wegen des Risikos der tubulären Nierenschädigung müssen Natrium, Kalium und Kreatinin im Serum sowohl unter laufender Therapie als auch an den nachfolgenden Tagen engmaschig kontrolliert werden. Die hämatologische Toxizität der Kombination ist – besonders bei Patienten mit kurz

Tabelle 6. Salvage-Chemotherapie nach dem PEI-Protokoll.

Cisplatin	20 mg/m^2	Tag 1–5
Ifosfamid	1200 mg/m^2	Tag 1–5
Etoposid	75 mg/m^2	Tag 1–5

(Wiederholung alle 3 Wochen)

zurückliegender Vorbehandlung – ausgeprägt. Die meisten Patienten entwickeln eine WHO-Grad-IV-Leukozytopenie mit dem entsprechenden Risiko einer neutropenischen Infektion. Daher sollte der prophylaktische Einsatz von G-CSF in Betracht gezogen werden.

Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellsupport

Wegen der ungünstigen Ergebnisse mit konventioneller Salvage-Chemotherapie wurde in den letzten Jahren zunehmend häufiger eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit autologer peripherer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation eingesetzt [75–77]. Je nach Patientenselektion sind hierdurch im ersten Rezidiv hohe krankheitsfreie Überlebensraten von bis zu 70 % beschrieben. Allerdings werden diese guten Ergebnisse nur bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren, zu denen u. a. Sensitivität auf Cisplatin, keine ungünstige Prognose nach IGCCCG bei Primärdiagnose, ein AFP < 1000 ng/ml und ein gutes Ansprechen auf die Primärtherapie zählen, erreicht [77, 78]. Patienten mit extragonadalen Tumoren weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf. Eine „matched pair"-Analyse, die konventionelle Chemotherapie mit HDCT im ersten Rezidiv verglich, konnte für die HDCT einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Es muss aber betont werden, dass die retrospektive Datenerhebung die Aussagekraft dieser Studie einschränkt [79]. So wurde die konventionelle Salvage-Chemotherapie an verschiedenen Zentren mit unterschiedlichen Protokollen, die HDCT jedoch nach dem gleichen Protokoll an einem einzigen Zentrum durchgeführt. Auch hat die Tatsache, dass die konventionellen Salvage-Chemotherapien im Median länger zurücklagen als die HDCT, letztere begünstigt.

Die einzige randomisierte Studie, in der bei Patienten mit Cisplatin-sensitiver Erkrankung im ersten Rezidiv vier Zyklen konventioneller Chemotherapie mit drei Zyklen konventioneller Chemotherapie gefolgt von einem Zyklus HDCT verglichen wurden, ergab keinen Vorteil für die HDCT (53 % Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren in beiden Studienarmen) [80]. Es muss aber betont werden, dass Patienten, die im ersten Rezidiv ausschließlich mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden, bei erneutem Rezidiv einer HDCT zugeführt werden konnten. Aus der Studie kann daher nicht abgeleitet werden, dass es für die Hochdosis-Chemotherapie keinen Stellenwert gibt.

Zusammenfassend kann bei Patienten mit „günstiger Prognose" zunächst eine konventionelle Salvage-Chemotherapie eingesetzt werden [31]. Für Patienten mit „ungünstiger Prognose", die mit konventioneller Salvage-Chemotherapie keine realistische Aussicht auf ein krankheitsfreies Langzeitüberleben haben, muss die Indikation zu einer Hochdosis-Chemotherapie geprüft werden. Möglicherweise ist das an der Indiana University verfolgte Konzept einer nur kurzen konventionellen Chemotherapie (in der Regel ein Zyklus) gefolgt von zwei Zyklen Hochdosis-Chemotherapie effektiver als eine späte Konsolidierung mit einem Zyklus Hochdosis-Chemotherapie [77, 81]. Allerdings ergab eine randomisierte Studie aus Deutschland, in der drei Zyklen PEI + HDCT mit einem Zyklus PEI + drei Zyklen HDCT (Carboplat/Etoposid) verglichen wurden, zwar einen deutlichen Toxizitätsvorteil zugunsten der frühen HDCT, ein Überlebensvorteil ließ sich jedoch nicht nachweisen [82].

Im Rahmen eines internationalen Projekts werden derzeit Daten von etwa 1600 Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten, analysiert mit dem Ziel, weitere Erkenntnisse zu Prognosefaktoren zu gewinnen und Folgerungen für eine optimale Salvage-Therapie schließen zu können.

Da ein wesentlicher Teil der Patienten auch nach Hochdosis-Chemotherapie erneut ein Rezidiv entwickelt, bleibt die Suche nach neuen aktiven Substanzen zur Behandlung von Hodentumoren eine wichtige Aufgabe. Als solche aktiven Substanzen erwiesen sich in Phase-II-Studien Pacli-

taxel, Gemcitabin und Oxaliplatin mit Ansprechraten von etwa 20 % bei intensiv vorbehandelten Patienten [83–85]. Obwohl diese Substanzen zur Therapie von Hodentumoren nicht zugelassen sind, sollten sie bei Patienten, bei denen die Standardtherapien versagt haben, eingesetzt werden, allerdings nur nach Einholung einer Expertenmeinung. Besonders interessant sind Kombinationen aus Paclitaxel/Gemcitabin [87, 88], Oxaliplatin/Gemcitabin [89, 90] oder Paclitaxel/Gemcitabin/Oxaliplatin [91], mit denen im Einzelfall auch bei intensiv vorbehandelten Patienten noch anhaltende komplette Remissionen erreicht werden können.

Bei Keimzelltumoren, die refraktär auf Chemotherapie sind, sollte eine operative Sanierung in Betracht gezogen werden. Ist die Erkrankung auf eine anatomische Lokalisation begrenzt, so können noch etwa 20 % der Patienten krankheitsfreies Langzeitüberleben erwarten [92].

Rezidive, die mehr als zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftreten, werden als Spätrezidive bezeichnet [93, 94]. Das kumulative Risiko eines Spätrezidivs liegt bei etwa 4 % nach zehn Jahren. Spätrezidive können aber noch nach mehr als zehn Jahren auftreten. In zahlreichen Fällen geht ein Anstieg des Tumormarkers AFP dem bildgebenden Nachweis eines Spätrezidivs um viele Monate voraus. Bei regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen gelingt es, die Mehrzahl der Spätrezidive in einem Stadium zu erkennen, in dem sie auf eine anatomische Lokalisation begrenzt sind. Spätrezidive sprechen häufig unzureichend auf Chemotherapie an; komplette Remissionen sind selten. Werden Spätrezidive frühzeitig erkannt, so ist aber eine Heilung durch operative Maßnahmen möglich. Erscheint aber eine radikale Resektion nicht möglich, so sollte versucht werden, die Tumormasse durch eine vorangehende Chemotherapie zu verkleinern [93–98].

ZNS-Metastasen

Hirnmetastasen treten bei etwa 10 % aller Patienten mit fortgeschrittenen Keimzelltumoren auf. Werden sie im Rahmen des initialen Stagings erfasst, beträgt das Langzeitüberleben etwa 30–40 %. Während Patienten mit einem auf das ZNS beschränkten Rezidiv eine relativ günstige Prognose aufweisen, ist die Prognose für Patienten mit intra- und extrazerebraler Tumorprogression sehr ungünstig.

Wegen der Seltenheit von ZNS-Metastasen kann die Frage, ob im Rahmen der Primärtherapie zusätzlich zur Chemotherapie eine Ganzhirnbestrahlung (Einzeldosis 2,0 Gy , Gesamtdosis 40–44 Gy, ggf. stereotaktischer Boost auf die engere Tumorregion) erfolgen sollte, nicht definitiv beantwortet und deshalb mit einem Experten diskutiert werden [31, 99]. So zeigte einerseits eine multizentrische, retrospektive Studie keinen Vorteil für eine zusätzliche Schädelbestrahlung [100], andererseits profitierten einer multivariaten Analyse zufolge Patienten mit primärer Hirnmetastasierung durchaus von einer Ganzhirnbestrahlung [101]. Bei Entwicklung eines Rezidivs mit Hirnmetastasen nach Chemotherapie geht eine zusätzliche Schädelbestrahlung wahrscheinlich mit einer Verbesserung der Prognose einher [100].

Seminome

Stadium I

Patienten mit reinen Seminomen sind im Median etwa zehn Jahre älter als Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren. Seminome zeichnen sich durch ein in der Regel langsameres Wachstum und eine überwiegend lymphogene Metastasierung aus. Etwa 85 % der Patienten stellen sich im Stadium I vor, allerdings haben knapp 20 % der Patienten okkulte Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs steigt auf etwa 32 %, wenn der Primärtumor > 4 cm misst und das Rete testis infiltriert ist [102]. Drei verschiedene Therapiestrategien führen zu einer Heilungsrate von annähernd 100 %: die adjuvante Strahlentherapie, eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin oder, bei Gewährleistung einer engmaschigen Nachsorge, die Surveillance [9]. Vor- und Nachteile sollten, analog zum Vorgehen bei Nicht-Seminomen, mit dem Patienten besprochen werden.

Die adjuvante Bestrahlung der paraaortalen und paracavalen Lymphknoten entsprach lange Zeit der Standardtherapie. Da sich in einer randomisierten britisch-europäischen Studie kein Unter-

schied zwischen einer Strahlendosis von 30 Gy und 20 Gy zeigte [103], wird heute eine konventionell fraktionierte (5 x 1,8–2,0 Gy pro Woche) Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 20 Gy empfohlen [9]. Die oberen und unteren Feldränder sind definiert durch den Oberrand von BWK 11 und den Unterrand von LWK 5. Ipsilateral (zum Primärtumor) sollten die lateralen Feldränder bis zum Nierenhilus reichen, kontralateral sind die Ränder durch die Querfortsätze der Lendenwirbelkörper definiert (3D-Planung wünschenswert, Cave: kontralaterale Niere). Bei einer Rezidivrate von 3–4 % treten Rezidive fast ausschließlich außerhalb des bestrahlten Gebietes auf (überwiegend pelvin oder mediastinal).

Als Alternative zur Strahlentherapie steht die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin zur Verfügung. Im Vergleich zur Strahlentherapie zeigte sich durch die Gabe von einem Zyklus Carboplatin (AUC 7) in einer großen randomisierten Studie (n=1477) kein Unterschied im rezidivfreien Überleben nach 3 Jahren (95,9 % versus 94,8 %) [104]. Relevante Langzeittoxizitäten sind hierbei nicht zu erwarten. In einer aktuellen Untersuchung an 199 Patienten mit Seminomen im Stadium I, die einen oder zwei Zyklen Carboplatin erhalten hatten, fand sich nach im Median 9 Jahren gegenüber der britischen Normalbevölkerung (alters- und geschlechtsadaptiert) kein Unterschied in der Mortalität [105].

Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben von Patienten ohne Risikofaktoren betrug unter Surveillance in einer spanischen Studie 93,4 % [106]. Eine Surveillance-Strategie sollte nur von Ärzten mit sehr umfangreicher Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit Hodentumoren gewählt werden. Nachteil ist der hohe Aufwand an engmaschigen Kontrolluntersuchungen (Sonographie, Computertomographie, Tumormarker), die zu beträchtlichen Kosten führen und gleichzeitig eine optimale Compliance des Patienten verlangen.

Stadien IIA/B

Die Behandlung bei retroperitonealen Lymphknotenmetastasen bis zu 5 cm Durchmesser ist ebenfalls eine Domäne der Strahlentherapie [107]. Zusätzlich zur Paraaortalregion werden die ipsilateralen iliakalen Lymphknoten bestrahlt (kaudale Feldgrenze ist das Acetabulum). Während im Stadium IIA die Querfortsätze der Lendenwirbelkörper die Feldränder markieren, wird im Stadium IIB das Feld der Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung individuell angepasst. Die empfohlenen Gesamtdosen betragen 30 Gy für das Stadium IIA und 36 Gy für das Stadium IIB bei einer Fraktionierung von 5 x 2,0 Gy pro Woche. Zielvolumen der Radiotherapie ist dabei neben den radiologisch auffälligen Lymphknoten der paraaortale Lymphabfluss unterhalb von BWK 10 und der ipsilaterale iliakale Lymphabfluss. Im Stadium IIA wird ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von etwa 95 % und im Stadium IIB von etwa 81–89 % erzielt. Durch eine nachfolgende Salvage-Chemotherapie sind krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 96 % erreichbar [108]. Eine frühzeitige Chemotherapie in Ergänzung zur Radiotherapie ist außerhalb von Studien nicht indiziert [109]. Im Stadium IIB mit größerem multinodalen Befall kann eine Chemotherapie (3 Zyklen PEB oder 4 Zyklen EP) als Alternative zur Strahlentherapie erwogen werden, allerdings auf Kosten einer mutmaßlich höheren Toxizität [31].

Stadien IIC–III

Patienten in den Stadien IIC und III sollten primär mit Chemotherapie behandelt werden, da unter alleiniger Bestrahlung in etwa 50 % ein Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftritt [110]. Mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie (drei Zyklen PEB) lassen sich für Patienten mit Lymphknoten- und/oder Lungenmetastasen krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 85–90 % erreichen. Patienten mit Organmetastasen außerhalb der Lungen gehören nach IGCCCG-Kriterien der intermediären Prognosegruppe an und sollten dementsprechend mit vier Zyklen Standard-Chemotherapie behandelt werden.

Eine Monotherapie mit Carboplatin ist einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie unterlegen. In einer randomisierten deutschen Studie, in der – ausgehend von der VIP-Kombination beim Seminom [111] – das PEI-Regime mit Carboplatin verglichen wurde, zeigte sich unter Carboplatin

ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben und eine Tendenz zu einem geringeren Gesamtüberleben [112]. Eine britische Studie kam ebenso wie die gemeinsame Auswertung beider Studien zu ähnlichen Ergebnissen [113, 114]. Somit sollte eine Monotherapie mit Carboplatin nicht mehr zur Behandlung von fortgeschritten metastasierten Seminomen eingesetzt werden.

Operativen Maßnahmen zur Entfernung von Tumorresiduen nach Chemotherapie kommt bei Seminomen eine geringere Bedeutung zu als bei nicht-seminomatösen Tumoren. Einerseits findet sich in den Residuen etwas seltener vitaler Tumor als bei nicht-seminomatösen Tumoren; andererseits sind die Residuen von Seminomen aufgrund ihrer besonders derben Konsistenz schwieriger zu entfernen als die Residuen von Nicht-Seminomen. In einer Zusammenstellung der verfügbaren Literatur ergab sich in 16 von 123 Fällen (13 %) noch vitales Seminom [115]. Die Empfehlung einer US-amerikanischen Arbeitsgruppe, Residualtumoren von mehr als 3 cm Durchmesser zu resezieren [116], wird in Europa nicht generell geteilt [7, 31]. Bei Residualtumoren von > 3 cm Durchmesser wäre die Durchführung eines PET sinnvoll, dem im Falle eines positiven Befunds die operative Resektion folgen sollte [7, 31, 117]. Von einer konsolidierenden Bestrahlung wird abgeraten, weil eine große Studie nur einen marginalen Nutzen zeigte und die Bestrahlung das Risiko einer Zweittumorerkrankung erhöht [118].

Wenn Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Seminom nach Chemotherapie ein Rezidiv entwickeln, ist die Prognose mit konventioneller Salvage-Chemotherapie günstiger als für Patienten mit Nicht-Seminomen. Eine an der Indiana University durchgeführte Studie zeigte für eine Salvage-Therapie mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin eine langfristige krankheitsfreie Überlebensrate von annähernd 50 % [119]. Da einzelne Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung dennoch von einer Hochdosistherapie profitieren können, sollte auch in dieser Situation Rücksprache mit einem Experten gehalten werden.

Tabelle 7 gibt einen Überblick zur Therapieempfehlung von Seminomen und Nicht-Seminomen.

Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie sollten sich die Patienten regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterziehen. Während die Arbeitsgruppe um Einhorn im ersten Jahr Nachsorgeintervalle von zwei Monaten empfiehlt, werden in Deutschland in der Regel vierteljährliche Untersuchungen durchgeführt. Für die Patienten in niedrigen Krankheitsstadien (Mehrzahl der Patienten) erscheinen Untersuchungen in Abständen von drei Monaten ausreichend (Tabelle 8), allerdings liegen Evidenz-basierte Empfehlungen nur für Seminome im Stadium I vor [31, 120]. Für Patienten mit Nicht-Seminomen, die keine Chemotherapie erhalten haben, sollten jedoch Abstände von zwei Monaten gewählt werden. Für Patienten in „wait and see"-Programmen werden im ersten Jahr monatliche Kontrollen empfohlen. Allerdings wären für Seminom-Patienten im Stadium I einer aktuellen Empfehlung entsprechend auch größere Zeitintervalle vertretbar [31, 120].

Eine generelle Nachsorge mit Ultraschalluntersuchungen anstelle von CT kann aufgrund mangelnder Erfahrung der meisten Untersucher nicht empfohlen werden. Bei den CT-Untersuchungen ist auf eine Schichtdicke von höchstens 8 mm zu achten. Darüber hinaus sind engmaschige Kontrollen erforderlich bei Patienten nach Chemotherapie wegen fortgeschrittener Metastasierung, insbesondere wenn Tumorresiduen nicht reseziert wurden. Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung (ab Stadium IIC) sollten auch langfristig häufiger kontrolliert werden als Patienten in niedrigeren Stadien, da sie ein höheres Risiko eines Spätrezidivs tragen. Die Nachsorgeuntersuchungen sollten eine Anamnese von Therapienebenwirkungen und psychosozialen Problemen, eine körperliche Untersuchung, Labor einschließlich Tumormarker, HCG und AFP sowie bildgebende Untersuchungen umfassen. Der Stellenwert von Thoraxübersichtsaufnahmen in der Langzeitnachsorge ist umstritten, doch betrafen in einer vor kurzem publizierten Serie von Spätrezidiven 25 % die Lunge oder den Pleuraraum und 10 % das Mediastinum. Daher sollte auf Thoraxübersichtsaufnahmen zumindest bei Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung nicht verzichtet werden. Die Tumormarker sollten auch bei Pa-

Tabelle 7. Therapie von Hodentumoren.

Stadium und Prognosekategorie		Seminom	Nicht-Seminom
Stadium I		Adjuvante Strahlentherapie (20 Gy) Adjuvante Chemotherapie (1 Zyklus Carboplatin AUC 7) Surveillance (Niedrigrisiko)	Engmaschige Nachsorge (Niedrigrisiko) 2 Zyklen PEB (Hochrisiko) Engmaschige Nachsorge ohne Risikostratifikation Nerverhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie
Stadium IIA		Strahlentherapie (30 Gy)	3 Zyklen PEB (bei intermediärem Risiko 4 Zyklen) Resektion von Residualtumor (in ca. 30 %) Nerverhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie 2 Zyklen PEB (oder engmaschige Beobachtung)
Stadium IIB		Strahlentherapie (36 Gy) 3 Zyklen PEB (in ausgewählten Fällen)	
Stadium IIC–III	Günstiges Risiko	3 Zyklen PEB (oder in Studien)	3 Zyklen PEB
	Intermediäres Risiko	4 Zyklen PEB (oder in Studien)	4 Zyklen PEB (oder in Studien)
	Ungünstiges Risiko		Intensivierte Therapie in Studien oder 4 Zyklen PEB
	Residualtumor nach Chemotherapie	Engmaschige Beobachtung (Resektion in ausgewählten Fällen)	Resektion

tienten, bei denen sie zum Zeitpunkt der Diagnose im Normbereich lagen, regelmäßig bestimmt werden. In einer Studie waren bei 41 % der Patienten mit initial negativen Tumormarkern Anstiege der Tumormarker im Rezidiv zu beobachten [121].

In den ersten Jahren der Cisplatin-Ära wurde ein krankheitsfreies Überleben von zwei Jahren nach Therapie mit einer Heilung gleichgesetzt. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Spätrezidive (mehr als zwei Jahre nach Abschluss der Therapie) etwas häufiger sind als bislang angenommen. Spätrezidive wurden bis zu 28 Jahre nach der Primärtherapie beobachtet. Da die erfolgreiche Therapie von Spätrezidiven in kritischer Weise von einer frühen Entdeckung in einem asymptomatischen Stadium abhängig ist, sollte eine lebenslange Nachsorge durchgeführt werden.

Langzeitfolgen der Therapie

Störungen der Fertilität und Sexualität
Bei etwa 75 % der Patienten mit Hodentumoren findet sich zum Zeitpunkt der Diagnose eine Einschränkung der Fertilität. Diese krankheitsassoziierte Fertilitätsstörung ist teilweise reversibel, sofern durch die Therapie selbst keine Schäden gesetzt werden. Langfristig sind 75–95 % der Patienten als potenziell fertil anzusehen, wenn als Therapiemaßnahmen nur eine Orchiektomie und eventuell eine nerverhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie erfolgen. Da auch bei schonender Operationstechnik ein Verlust der antegraden Ejakulation nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, sollte jedem Patienten vor dem Eingriff eine Kryokonservierung von Sperma angeboten werden. Diese Vorsorgemaßnahme kommt auch für alle Patienten in Betracht, die sich einer Chemotherapie unterziehen müssen. Die Erholung der Spermatogenese nach Chemotherapie ist abhän-

Tabelle 8. Standardnachsorge für Patienten ohne erhöhtes Rezidivrisiko.

Untersuchung	Häufigkeit der Untersuchung pro Jahr		
	1.–3. Jahr	4.+5. Jahr	5.–10. Jahr
Klinische Untersuchung	4	2	1
HCG, AFP, LDH	4	2	1
Röntgen Thorax	2	1	1
CT Abdomen	2	1	–

gig vom Fertilitätsstatus vor Chemotherapie, von den kumulativen Zytostatikadosen und vom Alter des Patienten [122]. Bei der Mehrheit der Patienten kommt es zumindest zu einer teilweisen Erholung der Spermatogenese in einem Zeitraum von 2–5 Jahren; auch nach mehr als 5 Jahren wurde in Einzelfällen noch eine Erholung beobachtet. Es ist aber davon auszugehen, dass bei einem Teil der Patienten die Chemotherapie eine irreversible Infertilität auslöst. Ein geringes Volumen des Resthodens und ein erhöhtes FSH im Serum deuten auf Störung der Spermatogenese hin. Zusätzlich zur Störung der Spermatogenese lässt sich bei einem kleinen Teil der Patienten eine Störung der Funktion der Leydig-Zellen – messbar an einem erniedrigten Testosteron im Serum – nachweisen [123]. Da für die biologische Wirkung das freie Testosteron entscheidend ist, muss die Proteinbindung berücksichtigt und das Sexualhormon-bindende Globulin gemessen werden. Kumulative Cisplatindosen von mehr als 400 mg/m^2 führen zu einer irreversiblen Verschlechterung der Funktion der Leydig-Zellen. Eine Testosteronsubstitution sollte bei Patienten mit deutlich erniedrigter Testosteronkonzentration und klinischen Zeichen eines Testosteronmangels durchgeführt werden.

Eine alleinige paraaortale Radiotherapie führt aufgrund der sehr geringen Streustrahlung am Hoden zu keiner messbaren Verringerung der Spermatogenese oder Funktionsstörungen der Leydig-Zellen.

Störungen der Sexualität mit Belastung der Partnerschaft treten bei etwa 20 % der Patienten auf und sollten im Rahmen der Nachsorge je nach individueller Situation angesprochen werden [124, 125].

Vaskuläre Toxizität

Etwa 3–6 Monate nach der Chemotherapie tritt bei annähernd 20–30 % der Patienten eine Raynaud-Symptomatik an den Fingern auf, die sich in etwa 50 % der Fälle im Verlauf einiger Jahre vollständig zurückbildet. Myokardinfarkte, apoplektische Insulte und thrombotische Verschlüsse der Beinarterien sind wiederholt als Komplikationen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Chemotherapie beschrieben worden [126–128]. Als Pathomechanismus wird eine – auch tierexperimentell nachgewiesene – Endothelzellschädigung durch Cisplatin diskutiert.

Wegen der in großen Studien gezeigten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [129–131] sollten Patienten angehalten werden, das Rauchen aufzugeben [31, 132].

Polyneuropathie

Durch den Ersatz von Vinblastin durch Etoposid ist die sensorische Neuropathie an Händen und Füßen etwas seltener geworden. Die Häufigkeit und der Schweregrad der sensorischen Neuropathie korrelieren mit der kumulativen Cisplatindosis. Bei kumulativen Cisplatindosen von mehr als 400 mg/m^2 tritt bei der Mehrzahl der Patienten eine sensorische Neuropathie auf, die sich bei einem Teil der Patienten in einem Zeitraum von einigen Monaten bis zu wenigen Jahren vollständig zurückbildet; bei einem Teil der Patienten verbleiben aber Restsymptome [131, 133]. Nur in seltenen Fällen (sehr hohe kumulative Cisplatindosen, Einsatz zusätzlicher neuro-toxischer Substanzen wie Paclitaxel) verursacht die Polyneuropathie eine wesentliche Behinderung.

Ototoxizität

Bis zu 20 % der Patienten geben in der Langzeitnachsorge nach Chemotherapie persistierende ototoxische Symptome wie Hörverschlechterung und Tinnitus an. In den meisten Fällen sind die Symptome gering ausgeprägt. Einzelne Fälle von schwerer Ototoxizität sind vor allem nach Hochdosis-Chemotherapie beobachtet worden [76].

Nephrotoxizität

Als Ausdruck signifikanter Nephrotoxizität der Chemotherapie findet sich bei etwa 20 % der Patienten eine – in der Regel mäßige – Erhöhung des Kreatinins im Serum.

Pulmonale Toxizität

Pulmonale Toxizität mit Einschränkung der Diffusionskapazität ist überwiegend der Substanz Bleomycin zuzuschreiben. Die kritische Grenzdosis liegt bei etwa 360 mg Bleomycin, doch wurden vereinzelt auch schwere pulmonale Komplikationen bei niedrigeren Gesamtdosen beobachtet. Ältere Patienten und Patienten mit fortgeschrittener Lungenmetastasierung tragen ein deutlich erhöhtes Risiko für Bleomycin-induzierte pulmonale Komplikationen.

Sekundäre Malignome

Die Höhe des kumulativen Risikos für Zweitmalignome hängt vom Alter bei Erstdiagnose des Hodentumors, von der Art der Therapie und dem Nachbeobachtungszeitraum ab. Das relative Risiko bei Überlebenden nach 10 Jahren beträgt nach Strahlentherapie 2,0, nach Chemotherapie 1,8 und nach Strahlen- und Chemotherapie 2,9 [134]. Die Inzidenz akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome ist nach Etoposid-haltiger Chemotherapie erhöht, liegt bei kumulativen Gesamtdosen von bis zu 2 g/m^2 Etoposid (vier Zyklen Standard-Chemotherapie) allerdings im akzeptablen Bereich von etwa 0,6 % [31]. Es ist derzeit noch unklar, ob und inwieweit das nach Strahlentherapie gehäufte Auftreten von soliden Tumoren mit in früheren Jahrzehnten verwendeten anderen Bestrahlungstechniken, wesentlich größeren Bestrahlungsfeldern und höheren Strahlendosen zusammenhängt.

Addendum

Über den aktuellen Stand der Therapie und der Diagnostik kann sich der Patient in einer Broschüre informieren, die die Grundzüge der Therapie, Studien und Nachsorgempfehlungen beinhaltet. Diese Broschüre kann unter anderem über das Tumorzentrum München angefordert werden [135].

Literatur

1 Bosl GJ, Motzer RJ (1997) Testicular germ cell cancer. N Engl J Med 337: 242–253
2 Gerl A (2000) Cisplatin-based chemotherapy of testicular cancer – two decades after a major breakthrough. Onkologie 23: 106–111
3 Gerl A, Sauer H, Liedl B, Hiddemann W (2000) Therapie von Hodentumoren zwei Jahrzehnte nach der Einführung von Cisplatin. Dtsch Med Wochenschr 125: 327–334
4 Gerl A, Clemm C, Lamerz R, Wilmanns W (1996) Cisplatin-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumors. Cancer 77: 526–532
5 Bergström R, Adami H-O, Möhner M, Zatonski W, Storm H, Ekbom A et al (1996) Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. J Natl Cancer Inst 88: 727–733
6 Heimdal K, Olsson H, Fossa SD, Borresen A-L, Bishop DT (1997) A segregation analysis of testicular cancer based on Norwegian and Swedish families. Br J Cancer 75: 1094–1097
7 Horwich A, Shipley J, Huddart R (2006) Testicular germ-cell cancer. Lancet 367: 754–765
8 United Kingdom Testicular Cancer Study Group (1994) Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. BMJ 308: 1393–1399
9 Krege, S Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F et al (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part I. Eur Urol 53: 478–496
10 International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15: 594–603

11 Sobin LH, Wittekind CH (eds.) (2002) UICC: TNM Classification of Malignant Tumours (ed. 6). Wiley-Liss, New York, NY
12 Gerl A, Lamerz R, Clemm C, Mann K, Hartenstein R, Wilmanns W (1996) Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? Clin Cancer Res 2: 1565–1570
13 Wittekind C, Loy V (2003) Pathomorphologische Diagnostik von Hodentumoren; Leitlinien des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
14 Wittekind CH, Loy V (2001) Pathologie und pathomorphologische Diagnostik von Keimzelltumoren des Hodens. Pathologe 22:316–325
15 Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kühn M et al (2003) Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer 88: 828–831
16 Herr HW, Sheinfeld J (1997) Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? J Urol 158: 1331–1334
17 Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, Liedl B, Hartenstein R, Gerl A (2005) Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: 25 year experience in Munich. Acta Oncol 44: 529–536
18 Heidenreich A, Weißbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU et al (2001) Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol 166: 2161–2165
19 Coogan CL, Foster RS, Simmons GR, Tognoni PG, Roth BJ, Donohue JP (1998) Bilateral testicular tumors. Management and outcome in 21 patients. Cancer 83: 547–552
20 Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organisation of Tumours. IARC Press, Lyon
21 Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HWA, Molenaar WM et al (1995) Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a simgle-center 10-year experience. J Clin Oncol 13: 1188–1194
22 Foster RS, Roth BJ (1998) Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol 25: 145–153
23 Sharir S, Jewett MAS, Sturgeon JFG, Moore M, Warde PR, Catton CN et al (1999) Progression detection of stage I nonseminomatous testis cancer on surveillance: implications for the follow-up protocol. J Urol 161: 472–476
24 Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aas N, Huddart R et al (2007) Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08. ISRCTN56475197 – The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25: 1310–1315
25 Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C et al (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. J Clin Oncol 21: 1505–1512
26 Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Höltl W (1996) Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 14: 441–448
27 Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH et al (1996) Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol 14: 1106–1113
28 Weißbach L, Boedefeld EA (1987) Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. J Urol 138: 77–82
29 Donohue J P, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R, Jones J, Geier G (1990) Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 144: 287–292
30 Steiner H, Peschel R, Janetschek G, Höltl L (2004) Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single-center 10-year experience. Urology 63: 550–555
31 Krege, S Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F et al (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. Eur Urol 53: 497–513
32 Weissbach, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L (2000) RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Urology 37: 582–594
33 Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP et al (1987) Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 317: 1433–1438
34 Weissbach L, Hartlapp JH (1991) Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. J Urol 146: 1295–1298

35 Horwich A, Cullen MH, Stenning SP (1998) Primary chemotherapy after orchidectomy for stage I and II nonseminoma. Semin Oncol 28: 154–159
36 Stephenson AJ, Bosl G, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J (2007) Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 35: 5597–5602
37 Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G et al (1989) Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 7: 387–391
38 de Wit R, Roberts JT, Wilkinson P, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD et al (2001) Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 19: 1629–1640.
39 Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH (1998) Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cyles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. J Clin Oncol 16: 702–706
40 Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, Jones M, Thomson DB, Harvey VJ et al (2001) for the Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group: Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Lancet 357: 739–745
41 Motzer RJ, Nichols CL, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang N et al (2007) Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 25: 247–256.
42 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hartenstein R, Lamerz R, Wilmanns W (1996) Advances in the management of metastatic non-seminomatous germ cell tumours during the cisplatin era: a single institution experience. Br J Cancer 74: 1280–1285
43 Sonneveld DJA, Hoekstra HJ, van der Graaf WTA, Sluiter WJ, Mulder NH, Willemse PHB et al (2001) Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification systems during the cisplatin era. Cancer 91: 1304–1315
44 Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I et al (1998) Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. J Clin Oncol 16: 692–701
45 Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang N, Einhorn LH, Loehrer PJ (1998) Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 16: 1287–1293
46 Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, Hartmann JT, Schleucher N, Schöffski P et al (2003) Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 21: 4083–4091
47 Bokemeyer C, Kolmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B et al (1999) First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol 17: 3450–3456
48 Droz J-P, Kramar A, Biron P, Pico J-L, Kerbrat P, Pény J et al (2007). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ cell tumors: mature results of a randomized trial. Eur Urol 51: 739–748
49 Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R et al (1999) Impact of the treating institution on survival of patients with „poor-prognosis“ metastatic nonseminoma. J Natl Cancer Inst 91: 839–846
50 Fossa SD, de Wit R, Roberts T, Wilkinson PM, de Mulder PHM, Mead GM et al (2003) Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/ Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE 20). J Clin Oncol 21: 1107–1118
51 Einhorn LH, Rapoport B, Koeller J, Grunberg SM, Feyer P, Rittenberg C et al (2005) Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. Support Care Cancer 13: 112–116

52 Bartlett N, Koczwara et al (2002) Control of nausea and vomiting after chemotherapy: what is the evidence? Intern Med J 32: 401–407
53 de Wit R, Verweij J, Bontenbal M, Kruit WHJ, Seynaeve C, Schmitz PIM et al (1996) Adverse effect on bone marrow protection of prechemotherapy granulocyte colony-stimulating factor support. J Natl Cancer Inst 88: 1393–1398
54 Hentrich M, Brack NG, Schmid P, Schuster T, Clemm C, Hartenstein R (1996) Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection. Cancer 77: 2109–2116
55 Powles T, Bower M, Daugaard G, Shamash J, De Ruiter A, Johnson M et al (2003) Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. J Clin Oncol 21: 1922–1927
56 Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H et al (1995) Prediction of residual retroperitoneal mass histology following chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from 6 study groups. J Clin Oncol 13: 1177–1187
57 Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD, Sleijfer DT, de Wit R, Kirkels WJ et al (1998) Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. J Clin Oncol 16: 269–274
58 Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D et al (2001) Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy – results from an international study group. J Clin Oncol 19: 2647–2657
59 Oldenburg J, Alsen GC, Lien HH, Aas N, W?hre H, Fossa SD (2003) Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol 21: 3310–3317
60 Steyerberg EW, Keizer HJ, Sleijfer DT, Fossa SD, Bajorin DF, Gerl A et al (2000) Retroperitoneal metastases in testicular cancer: role of CT measurements of residual masses in decision making for resection after chemotherapy. Radiology 215: 437–444
61 Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP (1997) Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous gem cell tumors. J Clin Oncol 15: 1455–1464
62 Nuutinen JM, Leskinen S, Elomaa I, Minn H, Varpula M, Solin O et al (1997) Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. Eur J Cancer 33: 1234–1241
63 de Wit M, Hartmann M, Brenner W (2006) [18]-FDG-PET in germ cell tumors following chemotherapy: results of the German multicenter trial. J Clin Oncol 24:222s (Abstract 4521)
64 Herr HW (1997) Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? Br J Urol 80: 653–657
65 Coogan CL, Hejase MJ, Wahle GR, Foster RS, Rowland RG, Bihrle R et al (1996) Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. J Urol 156: 1656–1658
66 Janetschek G, Hobisch A, Hittmair A, Höltl L, Peschel R, Bartsch G (1999) Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy after chemotherapy for stage IIB nonseminomatous testicular carcinoma. J Urol 161: 477–481
67 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Dienemann H, Lamerz R, Kriegmair M et al (1995) Outcome analysis after post-chemotherapy surgery in patients with non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol 6: 483–488
68 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Dienemann H, Weiss M, Kriegmair M et al (1994) Sequential resection of residual abdominal and thoracic masses after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer 70: 960–965
69 Katz MH, McKiernan JM (2005) Treatment of nonretroperitoneal residual germ cell tumor masses. Urol Oncol 23: 431–440
70 Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, Toner GC, Schraffordt Koops H, Fossa SD et al (1997) Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. J Urol 158: 474–478
71 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hartenstein R, Lamerz R, Wilmanns W (1995) Prognosis after salvage treatment for unselected male patients with germ cell tumours. Br J Cancer 72: 1026–1032
72 Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH (1998) Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16: 2500–2504
73 Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM et al (1999) Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer 80: 1392–1399
74 Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J et al (2005) Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular cancer. J Clin Oncol 23: 6549–6555

75 Sonpavde G, Hutson TE, Roth BJ (2007) Management of recurrent testicular germ cell tumors. Oncologist 12 :51–61

76 Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, Hartmann JT, Schwella N, Kingreen D et al (2001) Salvage Treatment with Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiotepa Followed by Autologous Stemm-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer. J Clin Oncol 19: 81–88

77 Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R (2007) High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. New Engl J Med: 357: 340–348

78 Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J et al (2000) Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 18: 2413–2418

79 Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W (2002) High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. Ann Oncol 13: 599–605

80 Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R et al (2005) A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line chemotherapy for advanced germ cell tumors. Ann Oncol 16: 1152–1159

81 Vaena DA, Abonour R, Einhorn (2003) Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. J Clin Oncol 21: 4100–4104

82 Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf I, Berdel WE et al (2007) Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 25: 2778–2784

83 Kollmannsberger C, Nichols C, Bokemeyer C (2006) Recent advances in management of patients with platinum–refractory testicular germ cell tumors. Cancer 106: 1217–1226

84 Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, Rüther U, Harstrick A, Weißbach L et al (1996) Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. Ann Oncol 7: 31–34

85 Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P, Harstrick A, Niederle N, Beyer J et al (1999) Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. J Clin Oncol 17: 512–516

86 Kollmannsberger C, Rick O, Derigs H-G, Schleucher N, Schöffski P, Beyer J et al (2002) Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 20: 2031–2037

87 Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, Loehrer PJ, Kuzel T, Vaughn D et al (2002) Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 20: 1859–1863

88 Einhorn LH, Brames MJ, Julair B, Wiliams SD (2007) Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol 25: 513–516

89 Kollmansberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Rick O et al (2004) Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Germ cell Cancer Study Group. J Clin Oncol 22: 108–114

90 De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G et al (2006) Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumors. Eur Urol 50:1032–1039

91 Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF et al (2008) Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study group. Ann Oncol 19: 448–453

92 Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, Messemer J, Walsh W, Roth BJ et al (1993) Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol 11: 324–329

93 Baniel J, Foster R, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH (1995) Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 13: 1170–1176

94 Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W (1997) Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 8: 41–47

95 George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM et al (2003) Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol 21: 113–122

96 Geldart TR, Gale J, McKendrick J, Kirby J, Mead G (2006) Late relapse of metastatic nonseminomatours germ cell cancer: surgery is needed for cure. BJU Int 98: 353–358

97 Dieckmann KP, Albers P, Classen J, de Wit M, Pichlmeier U, Rick O et al (2005) late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. J Urol 173: 824–829

98 Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD (2006) Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol 24: 5503–5511
99 Nicolato A, Ria A, Foroni R, Manno P, Alessandrini F, Sava T et al (2005) Gamma knife radiosurgery in brain metastases from testicular tumors. Med Oncol 22: 45–56
100 Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM et al (1999) Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer 85: 988–997
101 Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al (2003) Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumor (GCT) origin. Proc ASCO 22: 400 (Abstract 1607)
102 Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M et al (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 20: 4448–4452
103 Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts T, Sokal M, Horwich A et al (2005) Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE 18, European Organization for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942. J Clin Oncol 23: 1200–1208
104 Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK et al for the MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 366: 293–300
105 Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T (2008) The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. Ann Oncol 19: 443–447
106 Aparacio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saénz A et al (2005) Risk adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 23: 8717–8723
107 Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, Catton C, Sturgeon J, Moore M et al (1998) Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 16: 290–294
108 Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl M-L, Sauer R et al (2003) Radiotherapy for stage II A/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 21: 1101–1106
109 Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP et al (2001) Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. Radiother Oncol 59: 5–11
110 Fossa SD, Oliver RTD, Stenning SP, Horwich A, Wilkinson P, Read G et al (1997) Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy. Eur J Cancer 33: 1380–1387
111 Clemm C, Hartenstein R, Willich R et al (1986) Vinblastine-Ifosfamid-Cisplatin Treatment of Bulky Seminoma. Cancer 58: 2203–2207
112 Clemm C, Bokemeyer C, Gerl A, Hölzel D, Weissbach L, Bamberg M et al (2000) Randomized trial comparing cisplatin/etoposide/ifosfamide with carboplatin monochemotherapy in patients with advanced seminoma. Proc ASCO 19: 326a
113 Horwich A, Oliver RTD, Wilkinson PM, Mead MD, Harland SJ, Roberts RT, Fossa SD, Dearnaley DP, Lallemand E, Stenning SP (2000) A Medical Research Council randomised trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. Br J Cancer 83: 1623–1629
114 Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S et al (2004) Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomized trials. Br J Cancer 91: 683–687
115 Clemm C, Bokemeyer C (1998) Therapie des fortgeschrittenen Seminoms. Onkologie 4: 524–531
116 Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V et al (1996) Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 14: 454–460
117 De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F et al (2004) 2-18fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update from the multicenter SEMPET trial. J Clin Oncol 22: 1034–1039
118 Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD et al (1997) Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role. Eur J Cancer 33: 829–835
119 Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH (1997) Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol 15: 1427–1431
120 Martin JM, Pnazarella T, Zwahlen DR, Chung P, Warde P (2007) Evidence based guidelines for following stage I seminoma. Cancer 109: 2248–2256
121 Trigo JM, Tabernero JM, Paz-Ares L, Garcia-Liano JL, Mora J, Lianes P et al (2001) Tumor

markers at the time of recurrence in patients with germ cell tumors. Cancer 88: 162–168
122 Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP (1997) Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. J Clin Oncol 15: 239–245
123 Gerl A, Mühlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W (2001) The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. Cancer 91: 1297–1303
124 Fegg MJ, Gerl A, Vollmer TC, Gruber U, Jost C, Meiler S et al (2003) Subjective quality of life and sexual functioning after germ-cell tumour therapy. Br J Cancer 89: 2202–2206
125 Hentrich M, Meiler S, Fegg MJ, Gerl A (2008) Changes in sexual functioning in long-term survivors of testicular germ cell tumors (GCT). J Clin Oncol 26 (15S): 271s
126 Gerl A, Clemm C, Wilmanns W (1991) Acute cerebrovascular event after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. Lancet 338: 385–386
127 Gerl A (1994) Vascular toxicity associated with chemotherapy for testicular cancer. Anticancer Drugs 5: 607–614
128 Weijl NI, Rutten MFJ, Zwinderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR et al (2000) Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. J Clin Oncol 18: 2169–2178
129 Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J et al (2003) Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 21: 1513–1523
130 van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR et al (2006) Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 24: 467–474
131 Fossa SD, Gilbert E, Dorres GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S et al (2007) Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 99: 533–544
132 Hentrich M, Fegg M, Jost Ch, Meiler S, Gerl A (2006) Smoking cessation in long-term survivors of germ cell tumor (GCT). J Cancer Res Clin Oncol 132: 557–560
133 Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll H-J (1996) Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol 14: 2923–2932
134 Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H et al (2005) Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 97: 1354–1365
135 Clemm C (2002) Aufklärungsschrift für Patienten mit Hodentumoren sowie alle, die mit dieser Krankheit befasst sind. Meissner-Druck, Oberaudorf

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Peniskarzinom

P. Schneede, E. Hungerhuber, F. May, K.-H. Rothenberger, B. Schlenker, F. Schneller, C. G. Stief, F. Würschmidt

Epidemiologie, Ätiologie, Kanzerogenese, Diagnostik und Vakzinierung

(B. Schlenker, C. G. Stief, P. Schneede)

Epidemiologie

Das Karzinom des Penis ist eine seltene Krankheit und nur für 0,1–0,9 % aller malignen Erkrankungen in Europa und den USA verantwortlich [1–3]. Im Gegensatz dazu ist die Rate in den Entwicklungsländern Südamerikas, Asiens und Afrikas wesentlich höher aufgrund mangelnder Hygiene, höherer HPV-Durchseuchung, fehlender traditioneller Zirkumzision und häufig unbehandelter Phimose [4–6]. So stellt das Peniskarzinom in Brasilien 2,1 % aller malignen Erkrankungen und erreicht in manchen Gebieten sogar bis zu 17 % [7]. Obwohl es in der Hauptsache den älteren Mann mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren betrifft, befindet sich ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten unterhalb des 40. Lebensjahres [8, 9]. Das Plattenepithelkarzinom ist mit rund 95 % die häufigste maligne Erkrankung des Penis [10, 11]. Histologisch unterscheidet man keratinisierte, basaloide, verruköse, kondylomatöse, sarkomatoide und adenosquamöse Plattenepithelkarzinome des Penis [12]. Die restlichen 5 % verteilen sich auf Basaliome, maligne Melanome, Kaposi-Sarkome, Weichteiltumoren und den Morbus Paget.

Für den Patienten bedeutet die Diagnose des Peniskarzinoms eine außerordentliche Belastung, da neben der Angst vor der Krankheit die Besorgnis einer für ihn verstümmelnden Operation hinzukommt. Dadurch erklärt sich auch, warum viele Männer ohne schmerzhafte penile Läsionen erst sehr spät den Arzt aufsuchen, obwohl die Befunde oftmals bereits in Frühstadien erkennbar sind [13]. Soziale und kulturelle Traditionen, Ausbildungsstand und Erziehung, aber auch Scham, Angst, Ignoranz und Verdrängung tragen dazu bei, dass die notwendige ärztliche Hilfe oft erst dann in Anspruch genommen wird, wenn bereits ein invasives Wachstum oder die Metastasierung feststellbar sind [13, 14]. Die Problematik, die sich aus dieser zeitlichen Verzögerung ergibt, spiegelt sich vor allem in den 5-Jahres-Überlebensraten wider. Bei tumorfreien inguinalen Lymphknoten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 85–100 % [15, 16]. Bei dem Befall von einem oder zwei Lymphknoten sinkt diese Rate auf etwa 80 % [17] und verschlechtert sich bei dem Befall von mehr als zwei Lymphknoten dramatisch auf 17–54 % [18, 19].

Ätiologie und Kanzerogenese

Als auslösende Faktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms (SCC) des Penis stehen zwei Ursachen zur Diskussion:

- Vorbestehende Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) bestimmter Genotypen
- Vorbestehende chronische Entzündungen des Penis

HPV-assoziierte Zellveränderungen

Der sexuelle Übertragungsweg des HPV und das kanzerogene Potential der anogenitalen HPV-Infektionen wurde anhand mehrerer Stu-

dien nachgewiesen [20]. Einerseits besteht eine höhere Inzidenz von Peniskarzinomen bei Ehemännern, deren Frauen an einem Zervixkarzinom leiden [21], andererseits entwickeln Frauen von Ehemännern, deren erste Frau an einem Zervixkarzinom verstarb, signifikant häufiger ebenfalls ein Plattenepithelkarzinom der Zervix [22]. Insgesamt lassen sich makroskopisch erkennbare Condylomata acuminata bei etwa 1 % der sexuell aktiven 15- bis 25-Jährigen nachweisen, jedoch ist bei 30–50 % der gleichen Personengruppe von latenten und subklinischen Infektionen auszugehen [23, 24].

Während die oft symptomatischen, benignen Condylomata acuminata meist mit den HPV-Typen 6, 11 und 42 vergesellschaftet sind, handelt es sich bei den oft asymptomatischen, subklinischen und prämalignen Läsionen meist um Infektionen durch onkogene HPV-Typen (z. B. HPV 16 und 18). Das onkogene Potential der verschiedenen HPV-Infektionen lässt sich anhand der sexuellen Übertragbarkeit aufzeigen. Bei Männern, die sich durch sexuellen Kontakt mit HPV-Typ 6 oder 11 infiziert haben, treten die dem Carcinoma in situ (CIS) gleichzusetzenden, penilen intraepithelialen Neoplasien (PIN) III nur in 1 % der Fälle auf. Hingegen weisen HPV-infizierte Männer, deren Frauen an HPV-16- oder HPV-18-assoziierten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) leiden, in 30 % PIN auf, während lediglich 5 % der bei diesen Patienten nachweisbaren Läsionen benignen Kondylomen entsprechen [4].

Bei der Frau besteht eine gesicherte, nahezu 100%ige Korrelation zwischen einer HPV-Infektion mit onkogenen Genotypen und einer daraus resultierenden Entwicklung eines Zervixkarzinoms [25]. Beim Mann hingegen fanden sich – in Abhängigkeit von der Histologie – bislang nur in 20–55 % aller Plattenepithelkarzinome des Penis HP-Viren. Hauptsächlich enthalten HPV-positive Peniskarzinome HPV-16 (80–90 %), während HPV-18-Infektionen mit 10 % deutlich seltener sind [26–28]. Die HPV-Typen 16 und 18 besitzen die Fähigkeit, humane Präputial-Keratinozyten zu transformieren [29] und befähigen diese zur Immortalität und zu unlimitiertem Wachstum [30]. Eine Funktion des Tumorsuppressor-Gens p53 und des Retinoblastom-Gens (Rb) ist die Beeinflussung des Zellzyklus, um Transformationen der Zellen durch äußere Einflüsse zu verhindern. Gerade diese wichtigen zellulären Tumorsuppressorgenprodukte werden aber von HPV 16 und HPV 18 beeinflusst, indem sich deren virale Onkoproteine E6 und E7 an p53 und Rb binden und diese somit inaktivieren [31, 32]. Die HPV-Onkoproteine verursachen damit letztlich eine genetische Instabilität, die eine wichtige Voraussetzung für die Zelltransformation und maligne Entartung der Zellen im Rahmen der Karzinogenese darstellt.

Die insbesondere für die Karzinogenese des Zervixkarzinoms gesicherte onkogene Bedeutung von HPV erklärt einleuchtend, weshalb die HPV-Genotypbestimmung in Zusammenhang mit der Vorsorge bei Frauen heute zunehmend als Standard akzeptiert wird. Aufgrund der geringeren HPV-Prävalenz in penilen Karzinomen sowie der geringeren Inzidenz der Peniskarzinome scheint ein HPV-Screening der männlichen Bevölkerung dagegen zur Zeit nicht sinnvoll, ist jedoch im Zusammenhang mit den derzeit laufenden HPV-Vakzinierungsstudien von wissenschaftlichem Interesse[33–35].

Carcinoma in situ (CIS)

Bowenoide Papulose (BP), Morbus Bowen (MB), Erythroplasia de Queyrat (EQ)

Die Entwicklung eines Peniskarzinoms soll über mehrere Zwischenstufen von prämalignen Läsionen (PIN I/II) über Präkanzerosen (CIS = PIN III) zum SCC erfolgen. Während PIN I und PIN II als dysplastische Veränderungen anzusehen sind, ist PIN III dem CIS und den oben genannten klinischen Begriffen gleichzusetzen. Die histologische Unterscheidung der verschiedenen präkanzerösen Manifestationen ist aufgrund der geringen Unterschiede oft nicht möglich, so dass der klinischen Beurteilung der Läsion bei der endgültigen Diagnose eine wichtige Rolle zukommt [36]. Grundsätzlich ist bei allen dysplastischen, prämalignen und neoplastischen Zellveränderungen eine Biopsie und histologische Abklärung indiziert. Lediglich bei Verdacht auf Vorliegen eines malignen Melanoms sollte nicht probeexzidiert, sondern der Tumor gleich komplett reseziert werden.

Bowenoide Papulose
Die BP betrifft jüngere Patienten im Alter zwischen 16 und 35 Jahren [36]. Die Läsionen treten multipel oder singulär auf, an der Schafthaut wie auch an der Glans und am Präputialblatt. Die flach-papulären, samtartigen Manifestationen zeigen histologisch die gleichen Atypien wie der MB [37]. Die BP hat zumeist einen benignen Verlauf, in einzelnen Fällen ist jedoch eine Progression zum SCC beschrieben worden [38, 39]. Zusätzlich lässt sich bei manchen Patienten HPV 16 nachweisen [40]. Da die Grenzen zum MB und der EQ histologisch fließend sind, wird die BP als Präkanzerose eingestuft.

Morbus Bowen und Erythroplasia de Queyrat
MB und EQ betreffen Patienten zwischen 30 und 50 Jahren, aber meist über 40 Jahre [36]. Während der MB an der Penisschafthaut als erhabene, braunrote, schuppige Plaques auftritt, kommt die mukokutane Variante der EQ als flache, erythematöse Plaques am inneren, feuchten Präputialblatt sowie der Glans vor. Gemeinsam ist beiden die bei fehlender Behandlung in 5–33 % der Fälle nachweisbare Progression in ein invasives Plattenepithelkarzinom [41, 42]. In den präkanzerösen Läsionen des MB und EQ finden sich onkogene HP-Viren in bis zu 80–90 % der Fälle. HPV 16 überwiegt auch hier mit bis zu 80 % in diesen Läsionen [26].

Riesenkondylome
(Buschke-Löwenstein-Tumor)
Riesenkondylome betreffen Patienten im Alter zwischen 20 und 90 Jahren. Der langsam wachsende, blumenkohlartige Tumor kann groteske Ausmaße annehmen und geht häufig aus der Haut des Präputialsackes hervor. Die klassischen Riesenkondylome (Condylomata gigantea) zeichnen sich durch ein lokal invasives Wachstum ohne Tendenz zur Metastasierung aus [43]. Während die durch HPV 16 und 18 ausgelösten PIN-Läsionen Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms darstellen, verdrängen und zerstören die mit HPV 6 und 11 assoziierten Riesenkondylome angrenzende Strukturen durch Kompression [11]. Selten entwickeln sich in HPV-6/11-positiven Riesenkondylomen Plattenepithelkarzinome. Tatsächlich existieren aber auch nicht-HPV-assoziierte, verruköse Plattenepithelkarzinome in den Buschke-Löwenstein-Tumoren. Hierbei handelt es sich um eine sehr gut differenzierte Variante des SCC mit typischem papillären/warzenförmigen Wachstum, die leicht mit den Riesenkondylomen verwechselt werden kann. Der Buschke-Löwenstein-Tumor wächst jedoch lokal invasiv und kann in seltenen Fällen auch Fernmetastasen ausbilden. Eine Verbindung zu den HPV-Infektionen liegt im Regelfall nicht vor [4]. Die klinische Blickdiagnose eines Buschke-Löwenstein-Tumors gilt es also stets bezüglich der Dignität in Frage zu stellen und nach kompletter Tumorexzision stets histologisch zu verifizieren.

Nicht-HPV-assoziierte Zellveränderungen

Epidemiologische Daten belegen den Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Veränderungen und der Ausbildung eines Peniskarzinoms [3]. Obwohl keine gesicherten Daten bezüglich der Pathogenese vorliegen, gelten ungenügende hygienische Verhältnisse, vor allem in Verbindung mit phimotischen Veränderungen, sowie rezidivierende Balanitiden als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms [11]. In der zwischen Präputium und Glans penis befindlichen Kavität sammeln sich vor allem bei vorliegender Phimose eine Vielzahl von karzinogenen Stoffen (z. B. Tabaknebenprodukte) im Smegma an [26]. Obwohl das Peniskarzinom auch bei zirkumzidierten Patienten vorkommt, zeigen 45–85 % der Patienten mit Peniskarzinomen gleichzeitig eine Phimose [36]. In Populationen hingegen, in denen rituelle Beschneidungen der Neugeborenen durchgeführt werden, liegt die Rate an Peniskarzinomen nahezu bei Null [26]. Deswegen gilt die Zirkumzision weiterhin als effektivste Präventivmaßnahme bezüglich der Entwicklung eines Peniskarzinoms [44]. Allerdings belegen neuere Daten, dass sich bei ausreichender Präputial-Hygiene ähnlich niedrige Raten an Peniskarzinomen erreichen lassen [1, 36]. Gesundheitsökonomisch rechnete sich zudem eine generelle Zirkumzision aller Neugeborenen aufgrund der geringen Inzidenz in den Industriestaaten bislang nicht. In den Entwicklungsländern könnten derartige Berechnungen allerdings zu anderen Ergebnissen kommen, da durch die Zirkumzision weitere positive Einflüsse auf die weit ver-

breiteten viralen Geschlechtskrankheiten (STD) zu berücksichtigen sind.

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA)

Bei der Frau besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen einem bestehenden LSA und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva in 4–5 % [45]. Zwar bestehen beim Mann Hinweise auf eine Verbindung des LSA mit der Entstehung eines Peniskarzinoms, die vorliegenden Daten wurden jedoch lediglich anhand einer retrospektiven Studie an 86 Männern erhoben [46]. Obwohl bei betroffenen Männern mit LSA sowohl maligne Transformationen als auch HPV 16 nachgewiesen werden konnten, liegen noch keine gesicherten Daten größerer Patientenkollektive vor. Die Prädilektionsstellen befinden sich an der Glans, dem Präputium und dem Meatus. Der LSA präsentiert sich zunächst als einzelne oder mehrere, erythomatöse Plaques, die konfluieren und schließlich die typischen, weißlichen, atrophischen Narben ausbilden. Im fortgeschrittenen Stadium verkleben die Präputialblätter und ein sklerotischer weißlicher Ring bildet sich aus, die Folge ist die so genannte Balanitis xerotica obliterans. Aufgrund der vorliegenden Daten muss der LSA als mögliche Präkanzerose eingestuft werden und gilt somit als kontrollbedürftig.

Lichen ruber planus (LRP)

Ähnlich dem LSA ist der LRP eine immunologisch verursachte Dermatitis unklarer Genese. Prinzipiell wird zwischen den hypertrophen und den erosiven Formen unterschieden. Auch hier kann es zur Narbenbildung kommen, oder aber zu Ulzera mit nachfolgenden Adhäsionen der Präputialblätter. Die Diagnosesicherung erfolgt histologisch. Die Transformation in ein SCC bei der Frau wird in der Literatur in Einzelfällen beschrieben [47].

Pseudo-epitheliomatous keratotic and micaceous balanitis (PKMB)

Sehr seltene Erkrankung der Glans penis älterer Männer, die sich zunächst als Hyperkeratose präsentiert und sich in der Regel in ein SCC umwandelt [48]. Es existieren lediglich fünf Fallberichte in der Literatur.

Kutanes (Peniles) Horn

Sehr seltene Erkrankung unklarer Genese, die sich als eine hyperkeratotische Warze präsentiert. Es handelt sich um eine Präkanzerose, die sich in bis zu 30 % der Fälle in ein SCC umwandeln kann [49]. Eine eindeutige Beurteilung des Progressionsrisikos bleibt aber schwierig [3].

Seltene, nicht plattenepitheliale Peniskarzinome

Basaliome, Maligne Melanome

Das Basaliom des Penis ist ähnlich dem Buschke-Löwenstein-Tumor ein lokal invasiv wachsendes Karzinom ohne Tendenz zur Fernmetastasierung. Es ist insgesamt sehr selten und weist keine Vorstufen oder Verbindungen mit einer HPV-Infektion auf. Die Entstehung eines malignen Melanoms wird wie die des Basalioms durch Sonneneinstrahlung begünstigt.

Kaposi-Sarkom

Das Kaposi-Sarkom wird durch den vermutlich sexuell übertragenen Herpesvirus Typ 8 verursacht [50].

Morbus Paget

Seltenes In-situ-Karzinom, das auf den Penis übergreifen kann. Mehr als 40 % sind mit anderen Malignomen vergesellschaftet [51].

Weichteiltumoren

Insgesamt sehr selten, die Genese ist unklar. Unterschieden werden Angimyxoma, Angifibroblastoma, epitheloides Sarkom und das metaplastische Karzinom.

Diagnose

Während die papillomatösen oder verrukösen Plattenepithelkarzinome sowie die Riesenkondylome anhand ihres makroskopischen Erscheinungsbildes meist gut von benignen Verän-

derungen abgegrenzt werden können, ist die Differenzialdiagnose der flachen Läsionen oft schwierig und letztendlich nur durch die histopathologische Untersuchung verifizierbar [11]. Insbesondere können benigne Läsionen mit malignen in direkter Nachbarschaft liegen, was vor allem bei konservativ behandelten, therapieresistenten Läsionen zu beachten ist [52]. Aus diesem Grund ist selbst bei eindeutigem klinischen Bild eine histologische Untersuchung unbedingt zu fordern, um die Diagnose zu sichern, die Unterschätzung des Befundes zu verhindern und den Patienten der adäquaten Therapie zuführen zu können. Neben der histopathologischen Beurteilung des Präparates ist anhand der Biopsie ebenfalls die Durchführung der HPV-Typisierung möglich. Im histologischen Präparat ist bei den gutartigen HPV-assoziierten Tumoren (z. B. Condylomata acuminata oder Buschke-Löwenstein-Tumor) die charakteristische Koilozytose erkennbar [53]. Für die HPV-Typisierung kommt die PCR-Technik zur Anwendung, mit der etwa 40 verschiedene HPV-Genotypen unterschiedlichen onkogenen Potentials, die das Genitale besiedeln können, differenziert werden können [54]. Die HPV-Typisierung ist derzeit von allein wissenschaftlichem Interesse, sie spielt für die Beratung über Therapie und Prognose bei Peniskarzinomen derzeit keine Rolle. Angebliche prognostische Vorteile für HPV-positive Karzinome sind rein spekulativ [55].

Grundsätzlich sollten Durchmesser, Lokalisation, Anzahl, Farbe, Morphologie und Oberflächenbeschaffenheit der tumorsuspekten Epithelveränderungen dokumentiert werden [3].

Oberflächliche Tumoren

Ähnlich dem Blasenkarzinom befinden sich neben den makroskopisch sichtbaren Peniskarzinomen häufig prämaligne oder präkanzeröse Epithelveränderungen wie etwa PIN oder CIS [56]. Diese Läsionen werden bei der Amputation meistens mit erfasst und sind ein Grund für die bei amputativer Operationstechnik niedrigeren Rezidivraten. Um den Patienten trotz notwendiger kompletter Destruktion aller Tumoranteile eine verstümmelnde partielle oder totale Penektomie zu ersparen, sind sensitive diagnostische Verfahren notwendig, um eine exakte Definition der Tumorgrenzen und vollständige Detektion aller vorhandenen prämalignen und malignen Läsionen gewährleisten zu können.

Klinische Detektion der Tumorgrenzen und der Präkanzerosen

Essigsäuretest (EST)

HPV-Effloreszenzen sowie die HPV-assoziierten PIN und CIS zeigen nach topischer Anwendung von 5%iger Essigsäure über zehn Minuten unter Vergrößerung eine weißliche Demarkierung. Die Sensitivität des Essigsäuretests (EST) liegt bei bis zu 95 % und in einer Studie von Barrasso et al. [4] wurden 40 % der prämalignen Läsionen nur aufgrund des EST diagnostiziert. Da sich jedoch auch entzündliche Areale im EST weißlich demarkieren, resultiert eine Rate falsch positiver Befunde von etwa 30 %. Die Durchführung des EST in der Urethra ist sinnvoll nicht möglich. Jedoch diagnostizierten Cardamakis et al. subklinische HPV-Infektionen in der Urethra mittels Abstrichen bei 38 % der Männer, deren Frauen Kondylome aufwiesen [57]. Die Identifizierung von HPV-Läsionen, primären Plattenepithelkarzinomen oder Rezidiven in der Urethra ist von besonderer Bedeutung, da es hier rasch zu einer Invasion des Corpus spongiosum und damit zu einem invasiven Verlauf kommt [58].

Fluoreszenzdiagnose nach topischer Anwendung von 5-Aminolävulinsäure

Die Fluoreszenzdiagnose maligner Erkrankungen ist ein etabliertes Verfahren in verschiedenen Bereichen der Medizin zur Detektion neoplastischer Veränderungen in der Urologie [59, 60], Pulmonologie [61], Gastroenterologie [62] und Gynäkologie [63]. Zur Fluoreszenzdiagnose des Peniskarzinoms wird 1%ige 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) in Lidocain-Gel (Instillagel®, Farco Pharma, Köln) gelöst und eine Stunde präoperativ auf den Penis aufgetragen. Die Detektion der Läsionen erfolgt anhand der scharf abgegrenzten roten Fluoreszenz nach Anregung mit dem Blaulicht einer Xenon-Bogenlampe (Fa. STORZ, Tuttlingen) [64–66]. Zusätzlich zu der Identifizierung prämaligner, maligner und subklinischer Areale am äußeren Genitale eignet sich die Fluoreszenzdiagnostik besonders zur Detektion HPV-assoziierter Läsionen in der

Urethra [65]. Der Vorteil der Methode liegt einerseits in der exakten Erkennung der Areale und andererseits in der Möglichkeit, organerhaltende Techniken wie die Neodym-YAG-Laserkoagulation besser steuern und kontrollieren zu können [67].

Invasives Peniskarzinom

Penis

Die körperliche Untersuchung erlaubt eine erste Übersicht hinsichtlich der Invasion des Karzinoms in den Penis und den inguinalen Lymphknoten. Die Urethroskopie und die Cavernosographie ermöglichen die Beurteilung der Infiltrationstiefe des Tumors. Bei gleicher Sensitivität liefert jedoch die nichtinvasive, sonographische Untersuchung des Penis die gleiche Information [68]. Obwohl die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) wertvolle Hinweise liefert, bleibt die histologische Begutachtung des Präparates die sicherste Methode zur endgültigen Bestimmung der Infiltrationstiefe und entscheidet somit über die Möglichkeit der organerhaltenden Operation.

Inguinale Lymphknoten

Die inguinalen Lymphknoten sind der äußerlichen Palpation zugänglich. Dennoch enthalten palpable, klinisch suspekte Lymphknoten maligne Zellen in lediglich 50 % der Fälle [69]. Andererseits finden sich in klinisch unauffälligen, zum Tumor-Staging entnommenen Lymphknoten immerhin in 15 % der Fälle maligne Zellen [58, 69]. Ähnlich der Beurteilung der Infiltrationstiefe des Tumors am Penis geben die bildgebenden Verfahren keine sicheren Informationen zur Lymphknotenmetastasierung.

Auch wenn eine eventuell bereits vorhandene Mikrometastasierung nicht sicher nachgewiesen werden kann, so ist dennoch die Durchführung einer Bildgebung mittels CT oder MRT obligat, um Metastasen z. B. der pelvinen Lymphknoten zu entdecken. Laufende Studien werden zeigen, ob durch den Einsatz des PET/CT eventuell eine frühere Detektion bzw. eine Unterscheidung der Lymphknotenmetastasen von reaktiv vergrößerten Lymphknoten möglich wird [70].

Besonders für Patienten mit niedrigem oder mittlerem Metastasierungsrisiko empfiehlt sich die Sentinel-Node-Biopsie. Mit einem 10-Jahres-Follow-up konnte Kroon zeigen, dass bei 78 % der Patienten mit einem positiven Sentinel-Lymphknoten keine weiteren Lymphknoten befallen waren [71]. Mit dieser Technik kann womöglich ausgewählten Patienten die mit einer hohen Morbidität verbundene radikale inguinale Lymphadenektomie erspart werden. Bei bereits klinisch vergrößerten Lymphknoten scheint jedoch die Sentinel-Node-Biopsie mit einer höheren Fehlerquote belastet zu sein [72].

Vakzinierung

Präventivimpfstoffe gegen HPV-16 und -18, teilweise auch in Kombination mit HPV-6 und -11, wurden bei Frauen sehr viel versprechend eingesetzt. Serokonversionsraten von nahezu 100 % und Protektion gegen die Ausbildung HPV-assoziierter Dysplasien lassen hoffen, dass Zervixkarzinome in 70–80 % verhindert werden können. Anders als die nahezu vollständig HPV-assoziierten Zervixkarzinome weisen Peniskarzinome deutlich seltener eine HPV-Assoziation auf. Der protektive Effekt der Vakzinierung dürfte damit entsprechend geringer ausfallen.

Peniskarzinom: Primärtumor und regionale Lymphknoten

Operative Therapie
(E. Hungerhuber, K.-H. Rothenberger)

Die operative Therapie beim Peniskarzinom unterscheidet die Behandlung des Primärtumors sowie der regionalen Lymphknoten. Im Unterschied zu anderen Tumorentitäten erfolgt die operative Therapie beim Peniskarzinom selbst bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen meist in kurativer Absicht. Gleichzeitig liefert das operative Vorgehen wichtige diagnostische Informationen für das weitere therapeutische Vorgehen sowie für die Prognoseabschätzung.

Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung steigt mit zunehmendem T-Stadium und schlechterem histologischem Grading [74]. Eine Organmetastasierung findet – wenn über-

Tabelle 1. TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms [73].

T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nichtinvasives verruköses Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum
T3	Tumor infiltriert Urethra oder Prostata
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen
N: Regionäre Lymphknoten (oberflächliche und tiefe Leistenlymphknoten sowie die Beckenlymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem, oberflächlichem Leistenlymphknoten
N2	Metastasen in multiplen oder bilateralen oberflächlichen Leistenlymphknoten
N3	Metastase in den tiefen Leisten- oder Beckenlymphknoten (uni- oder bilateral)
M: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
G: Histopathologisches Grading	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3–4	Schlecht differenziert/undifferenziert

haupt – erst in terminalen Krankheitsstadien statt. Die Operationsart richtet sich hauptsächlich nach der Infiltrationstiefe des Primärtumors. Die Frage der Kurabilität hingegen hängt wesentlich vom Lymphknotenstatus ab.

Die Inzidenz des Peniskarzinoms ist glücklicherweise sehr gering, somit stehen jedoch für die Entwicklung von Therapiestrategien keine großen Fallzahlbeobachtungen und insbesondere kaum prospektive Studien zur Verfügung.

Bei der Beurteilung vieler Publikationen bezüglich des therapeutischen Vorgehens ist die seit 1997 geltende neue Einteilung der TNM-Klassifizierung zu berücksichtigen [75]. So sind die Stadien T1 und T2 von 1978 in der jetzt gültigen Fassung als T1-Stadium einzuordnen. Das T2-Stadium ist derzeit definiert durch eine Invasion des Tumors in die Corpora cavernosa oder spongiosa. Dies führt zu einer erheblichen Differenz zwischen früheren Empfehlungen und aktuell publizierten Therapiestrategien.

Vorgehen Primärtumor: Penile intraepitheliale Neoplasie III

Die penilen intraepithelialen Neoplasien (PIN III) werden als Präkanzerosen angesehen und sollten somit einer konsequenten Therapie unterzogen werden. Aufgrund der oberflächlichen Ausbreitung ohne Durchbrechung der Basalmembran ist jedoch grundsätzlich ein organerhaltendes Verfahren anzustreben. Verschiedene Verfahren kommen mit einer ausreichenden Wirksamkeit in Betracht:

- Lasertherapie (z. B. Neodym-YAG-Laser, CO_2-Laser)
- Kryotherapie

– Photodynamische Therapie
– Topische Anwendung von Imiquimod 5 %
– 5-FU als topische Cremebehandlung
– Lokale Exzision
– Operation nach Moh

Die Erfahrungen der Arbeitsgruppe Peniskarzinom am Klinikum Großhadern favorisieren die Neodym-YAG-Lasertherapie als minimalinvasives Verfahren mit hervorragenden kosmetischen und funktionellen Ergebnissen [76].

Vorgehen Primärtumor: Tis, Ta–1, G1–2

Die Therapie des Lokalbefundes ist stark von der genauen Lokalisation, dem Grading, dem T-Stadium, dem Lebensalter und der Compliance des Patienten abhängig.

Oberflächliche Tumorstadien Tis, Ta oder T1 mit einem Grading G1 oder G2 kann man grundsätzlich sehr gut organerhaltend behandeln. Als Voraussetzung hierfür sollte jedoch eine gute Patientencompliance zur Einhaltung der Nachsorgeintervalle gewährleistet sein. An Therapieoptionen bieten sich die Laser-Therapie (Neodym-YAG- oder CO_2-Laser), am besten kombiniert mit der extern angewandten photodynamischen Diagnostik [77], die lokale chirurgische Exzision, die Kryotherapie oder auch die Brachytherapie an. Bei allen Therapiearten ist eine Zirkumzision empfohlen, um etwaige Tumoranteile am Präputium zu entfernen und um eine bessere Abheilung zu gewährleisten.

Bei großflächigen Läsionen ist eine Penis-Teilresektion vertretbar, meist jedoch können bei oberflächlichen Tumoren selbst große Tumorareale mittels Lasertherapie problemlos abgetragen werden. Die Rezidivraten betragen je nach Grading und Größe des Ausgangsbefundes etwa 12–17 % [78–80], wobei sich die Verfahren problemlos auch bei Lokalrezidiven wiederholen lassen [78]. Grundsätzlich verschlechtert das Auftreten von Lokalrezidiven die Prognose der Erkrankung nicht, sofern das Rezidiv früh erkannt und therapiert wird [81].

Chirurgische Exzision, Penis-Teilresektion

Die lokale Exzision von begrenzten Tumoren (T1, UICC 1987) mit begleitender Zirkumzision liefert kosmetisch und funktionell nur mäßige Ergebnisse und führt in bis zu 40 % der Fälle zu lokalen Rezidiven [82]. Die Teilamputation (2 cm im Gesunden) erlaubt die Miktion im Stehen und partielle sexuelle Aktivitäten, ist aber grundsätzlich verstümmelnd. Die Lokalrezidivrate wird hier aber nur mit etwa 10 % angegeben [83].

Lasertherapie (Neodym-YAG)

Gute Langzeitergebnisse mit bestmöglicher Organerhaltung und geringer Narbenbildung ohne Spätmorbidität werden durch die tiefe Denaturierung mit dem Neodym-YAG-Laser und konsekutive lokale Exzision mit histologischer Kontrolle des Tumorgrundes erreicht. Seltene Lokalrezidive können bei engmaschiger Kontrolle in gleicher Weise beherrscht werden.

Die Tumoren werden vom Tumorrand her, zirkulär homogen über die ganze Fläche mit dem Laser denaturiert. Die Behandlung erfolgt mit oberflächlicher Kühlung durch kontinuierliches Auftropfen einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung von Raumtemperatur. Bei einer Weißverfärbung der Oberfläche ist eine bis zu 6 mm tief reichende Denaturierung und homogene Gewebezerstörung erreicht. Eine Zirkumzision ist obligat. Die histologische Schnellschnittprobe sichert die Diagnose. Der makroskopisch als Tumor imponierende, nun nekrotische Tumoranteil wird exzidiert und der Tumorgrund erneut gelasert. Die Absicherung des Therapieerfolges erfolgt durch Biopsien aus dem Tumorgrund und anschließender Laserung einer etwa 0,5 cm breiten Randzone, ebenfalls mit Einzelbiopsie. Mit diesem beschriebenen Verfahren ist es in der Regel nicht notwendig, eine Blutleere anzulegen. Kleine verbleibende punktförmige Blutungen können mit dem fokussierten Laser koaguliert werden. Eine zirkuläre Denaturierung des Meatus urethrae sollte, wenn nicht zwingend notwendig, vermieden werden, da es hier zu Strikturbildungen kommen kann [84]. Grundsätzlich ist eine Vollnarkose oder ein entsprechendes regionales Anästhesieverfahren anzuwenden. Es muss mit einer langen Abheilungszeit (6–8 Wochen) gerechnet werden. In der

Abheilungsphase werden wöchentliche optische Kontrollen durchgeführt. Nach Abheilung entstehen je nach Anwendungstiefe mehr oder weniger große, zart überhäutete Narben. Sollte noch ein Resttumor bestehen, muss eine erneute Laseranwendung durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass Blut eine etwa 40fach größere Absorption als normales Gewebe hat und somit die Eindringtiefe des Neodym-YAG-Lasers erheblich reduziert.

Andere Therapieverfahren

Eine einfache elektrochirurgische Resektion ist mit einer Rezidivrate von ebenfalls bis zu 40 % nicht zu empfehlen [82]. Eine primäre Strahlentherapie wird in der Regel wegen der erheblich höheren Lokalrezidivraten vermieden. Allerdings können in ausgewählten T1-Fällen durch eine perkutane und/oder Brachytherapie durchaus vergleichbare Ergebnisse mit lokalen Kontrollraten von etwa 80 % erreicht werden. Es werden Raten an Organerhaltung von 39–85 % in Serien mit kleinen Fallzahlen angegeben [85, 86]. Die kosmetisch zunächst ansprechenden Ergebnisse nach Radiatio werden durch Spätkomplikationen wie Meatusstenosen oder Hautnekrosen teilweise relativiert [87].

Ergebnisse der organerhaltenden Therapie

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von sieben Jahren traten bei vier Patienten von 23 (17,4 %) Lokalrezidive auf, die in gleicher Weise therapiert werden konnten. Die 7-Jahres-Überlebensrate lag bei 95 % [80]. Auffällig ist, dass die Rezidive zum Teil bis acht Jahre nach der Primärbehandlung auftraten. Am ehesten ist bei diesen „Spätrezidiven" von einer Neubildung eines Zweittumors auf dem Boden der Hautprädisposition (z. B. in Folge einer HPV-Infektion) auszugehen. Eine Wiederholung der Lasertherapie ist dann möglich und sinnvoll [88]. Im amerikanischen SEER-Programm wurde bei nicht selektionierten Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % mit lokaler Lasertherapie erreicht. Das genaue therapeutische Vorgehen allerdings ist hier nicht nachzuvollziehen. Magoha berichtet über ähnlich gute Ergebnisse [89]. Bei Patienten im Tumorstadium T1/2 N0 findet er eine 5-Jahres-Überlebenszeit nach Laserthera-

pie von 89 %, während er durch die verstümmelnde Penis-Teilamputation im gleichen Stadium nur eine Überlebenszeit von 80 % erreicht. Tietjen berichtet über 52 Patienten mit oberflächlichem Peniskarzinom und Präneoplasien [90]. Von ihnen konnten 44 mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten (12–117 Monate) nach Neodym-YAG-Lasertherapie beobachtet werden. Fünf Patienten (11,4 %) bildeten ein Rezidiv aus. Davon wurden drei erneut erfolgreich laserbehandelt, zwei Patienten wurden teilamputiert. Einer von diesen starb an Metastasen. Lümmen berichtet über eine 3-Jahres-Überlebenszeit von 90 % nach partieller Penektomie im Stadium T1/2 [91].

Vorgehen Primärtumor: T1G3, T ≥ 2

In Tumorstadien T ≥ 2 ist in Abhängigkeit von der Tumorgröße die Penis-Teilresektion oder die Penektomie (mit Anlage einer Boutonniere) als Standardtherapie anzusehen. Im Stadium T1G3 liegt zwar noch ein oberflächliches Wachstum vor, aufgrund des ungünstigen Gradings ist das Risiko einer lymphogenen Metastasierung jedoch sehr hoch, ferner besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Lokalrezidivs [74].

Neuere Follow-up-Daten an Patienten, die eine primäre organablative Therapie verweigerten, deuten aber darauf hin, dass die Langzeit-Prognose bei einem organerhaltenden Vorgehen auch in diesen Stadien (T1G3, T2) nicht eingeschränkt zu sein scheint. Voraussetzung ist jedoch das frühzeitige Erkennen des Rezidivs mit einer entsprechend frühzeitigen Therapie [81]. Dieses Vorgehen sollte jedoch nur streng selektierten Patienten mit höchster Compliance nach entsprechender Aufklärung vorbehalten bleiben. Insbesondere sei darauf verwiesen, dass das Risiko einer lymphogenen Metastasierung bei G3-Tumoren extrem hoch ist [74].

Lymphknotenstatus

Das Risiko, LK-Metastasen zu haben, hängt im Wesentlichen vom Grading des Primärtumors ab; weitere prognostische Faktoren sind z. B. das T-Stadium, Lymphgefäßinvasion, Größe des Pri-

märtumors oder venöse Gefäßinvasion [92]. Die Metastasierung erfolgt in erster Linie schrittweise lymphogen ein- oder beidseitig entlang der Lymphabflusswege. Die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten sind physiologischerweise die erste Station, gefolgt von den tiefen inguinalen, den pelvinen und schließlich sonstigen weiter entfernt gelegenen Lymphknoten. In seltenen Fällen kann jedoch auch eine Lymphknoten-Station übersprungen werden, so dass z. B. pelvine Lymphknoten-Metastasen nachgewiesen werden ohne das Vorliegen von inguinalen Metastasen.

Präoperative Diagnostik

Bei Erstdiagnose eines Peniskarzinoms ist die Palpation der inguinalen Lymphknoten obligat. Zur Komplettierung des Stagings sollte eine Computertomographie oder Kernspintomographie des Beckens einschießlich der Inguinalregion durchgeführt werden. Deren Ergebnisse sind jedoch kritisch zu beurteilen, da etwa 20 % der Patienten mit unauffälligen Lymphknoten bereits okkulte Metastasen aufweisen. Andererseits liegen bei 30–50 % der Patienten mit palpablen bzw. vergrößerten Lymphknoten lediglich entzündliche, reaktive Veränderungen vor [93, 94]. Die Feinnadelpunktion bei fraglich suspekten Lymphknoten bietet nur bei positivem Befund diagnostische Sicherheit, bei negativem Befund ist eine Metastasierung jedoch nicht auszuschließen [95, 96].

Lymphadenektomie (LAE)

Die Lymphadenektomie ist auch heute noch häufig mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden, vor allem mit Lymphozelen, Lymphödemen der Beine, Skrotalödemen, Wundheilungsstörungen und Hautlappennekrosen [97, 98]. Anders als bei vielen anderen Tumorerkrankungen hat sie beim Peniskarzinom aber einen kurativen Ansatz und ermöglicht die Heilung auch in metastasierten Erkrankungsstadien. Gerade in niedrigen T-Kategorien oder bei niedrigem Grading wird die Notwendigkeit und Ausdehnung einer diagnostischen oder möglicherweise kurativen Lymphadenektomie kontrovers diskutiert, ist doch die Morbidität dieses Eingriffes hoch.

Es wurden verschiedene Operations-Techniken entwickelt, um diese Komplikationen zu reduzieren, z. B. die modifizierte Lymphadenektomie nach Catalona [99] oder die Biopsie der Sentinel-Lymphknoten nach Cabanas [100]. Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Lymphabflusswege wurden Metastasen jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit entfernt, daher konnten sich beide Techniken nicht als Goldstandard durchsetzen [101]. Als Goldstandard ist heutzutage weiterhin die radikale beidseitige inguinale Lymphadenektomie anzusehen, welche jedoch die höchste Inzidenz der erwähnten Komplikationen hat.

Szintigraphische Sentinel-LK-Biopsie

Um den Nachteil der hohen Morbidität zu kompensieren, wurde von Horenblas die szintigraphische Lymphknotenmarkierung für das Peniskarzinom modifiziert, um individuell die Sentinel-Lymphknoten zu detektieren [102]. Bei dieser Staging-Technik zum Auffinden der Schildwächter-Lymphknoten wird ein radioaktiv markiertes Nanokolloid peritumoral und intradermal injiziert. Im Gegensatz zu den anderen angesprochenen Lymphadenektomie-Techniken, bei denen der *anatomische* Sentinel-Lymphknoten entfernt wird, kann bei dieser Technik mit Hilfe einer Gammakamera intraoperativ der *funktionelle* Schildwächter-Lymphknoten aufgefunden werden. Dieser wird entfernt und mittels Schnellschnitt untersucht. Sollte sich ein positiver Lymphknoten-Status ergeben, so schließt sich eine ausgedehnte radikale Lymphadenektomie an. Den Patienten ohne LK-Metastasen bleiben diese Operation und die damit verbundenen Komplikationen erspart. Derzeit wird diese Methode noch kontrovers diskutiert, es zeichnet sich aber zunehmend ein Vorteil für Patienten ab, sofern die Methode in erfahrenen Zentren angewandt wird [103–106].

Vorgehen bei vergrößerten inguinalen Lymphknoten

Liegen vergrößerte inguinale Lymphknoten vor, so stellt die radikale Lymphadenektomie die Therapie der Wahl dar (in 50–70 % der Fälle sind Metastasen vorhanden). Bei nur unilateralem Metastasenverdacht kann kontralateral ein

modifiziertes Vorgehen nach Catalona erwogen und im Falle positiver Schnellschnitt-Ergebnisse zur radikalen LAE ausgedehnt werden.

Im Falle histologisch positiver Lymphknoten empfiehlt sich die anschließende pelvine Lymphadenektomie. Das Risiko für pelvine Metastasen bei zwei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten liegt bei etwa 30 % [107]. Ähnlich hoch ist das Risiko bei extrakapsulärem Befall inguinaler Lymphknoten. Lediglich bei nur einem befallenen Lymphknoten ohne extrakapsuläres Wachstum kann von der pelvinen LAE abgesehen werden. Voraussetzung ist wiederum eine hohe Patientencompliance sowie ein engmaschiges Nachsorgeprotokoll.

Vorgehen bei großen, fixierten inguinalen Lymphknoten oder bei großen pelvinen Lymphknotenmetastasen

In diesen Fällen ist eine primäre kurative LAE nicht erfolgversprechend, wohingegen die Risiken sowie die Morbidität erheblich zunehmen. Die derzeitige Empfehlung besteht somit in einer induktiven Chemotherapie (z. B. Cisplatin + 5-FU). Eine partielle oder komplette Remission kann in etwa 20–60 % der Fälle erreicht werden [108, 109]. Bei entsprechender Remission schließt sich die Lymphadenektomie an. Eine präoperative Radiatio stellt ebenfalls eine Option dar, die Morbidität der LAE nach Bestrahlung ist jedoch außergewöhnlich hoch [110, 111].

Risikoadaptiertes Vorgehen bei klinisch unauffälligen Lymphknoten

Unter Berücksichtigung verschiedener Prognosefaktoren wird derzeit ein risikoadaptiertes Vorgehen unter Anwendung der beschriebenen Operationsmethoden empfohlen. Es werden drei Risikoklassen definiert (u.a. von der EAU) [112].

Niedriges Risiko (pTis, pTaG1–2, pT1G1)

Für diese Patienten kann eine Wait-and-see-Strategie angewandt werden. Das Risiko für Metastasen liegt unter 15–20 % [113–115]. Voraussetzung ist jedoch eine hohe Patientencompliance und ein engmaschiges Nachsorgeprotokoll. Sollte dies nicht gewährleistet sein, empfiehlt sich die modifizierte LAE nach Catalona [99]. Beim Auftreten von suspekten Lymphknoten während der Nachsorge muss eine radikale LAE vorgenommen werden.

Mittleres Risiko (pT1G2)

Bei Patienten dieser Risikogruppe sollte zusätzlich unterschieden werden, ob im Primärtumor eine vaskuläre oder lymphatische Infiltration vorliegt [116, 117]. Im negativen Falle kann nach entsprechender Aufklärung und bei guter Compliance eine Wait-and-see-Strategie angewandt werden. Bei Vorhandensein einer Infiltration sollte in jedem Falle eine operative Strategie zur Ermittlung des Lymphknotenstatus gewählt werden (modifizierte oder radikale LAE).

Die szintigraphische Sentinel-LK-Biopsie bekommt in dieser Risikogruppe zunehmend Stellenwert als Prädiktor für eine Metastasierung [118]. Eine Reihe von Publikationen favorisieren diese Methode als reliable und vor allem komplikationsarme Methode [119, 120]. Die Reliabilität scheint jedoch von einer deutlichen Lernkurve abzuhängen, so dass diese Methode derzeit nur an Zentren mit entsprechender Erfahrung angewandt werden sollte [104]. Die Sentinel-LK-Biopsie stellt auch für die Niedrigrisikogruppe eine Option dar.

Hohes Risiko (alle G3, T ≥ 2)

In dieser Risikoklasse liegt das Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen bei bis zu 75 % [115, 121]. Aus diesem Grunde empfehlen wir die obligate Durchführung einer radikalen Lymphadenektomie. Bei verkomplizierenden Faktoren (z. B. vorbestehende Beinödeme) kann alternativ eine modifizierte LAE durchgeführt werden, welche bei positiven Lymphknoten zur radikalen LAE ausgeweitet werden muss.

Radiotherapie

Die Strahlentherapie kann perkutan und/oder in Form der Brachytherapie (z. B. mit ^{192}Iridium als sogenannte interstitielle Brachytherapie, d. h. Implantation von Hohlnadeln in den Tumor, die anschließend mit ^{192}Iridium beladen werden) appliziert werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren und großen Tumorvolumina sind hohe Gesamtdosen von mindestens 60 Gy notwendig, um zu-

friedenstellende lokale Kontrollraten zu erreichen. In Kombination mit der Operation kann die Bestrahlung präoperativ oder postoperativ erfolgen. Es muss aber bedacht werden, dass insbesondere die Strahlentherapie nach inguinaler Lymphadenektomie zu beträchtlichen Spätfolgen führen kann [111, 122, 123]. Beinödeme und lang anhaltende Wundheilungsstörungen sowie Fibrosierungen können sehr belastend für die Patienten werden. Die Empfehlungen zur postoperativen Strahlentherapie sind deshalb uneinheitlich. Bei zwei oder mehr metastatisch befallenen Lymphknoten oder Kapseldurchbruch bzw. im Rezidivfall ist jedoch – analog den Erkenntnissen bei Kopf-Hals-Tumoren – mit erhöhten lokoregionären Rezidiven zu rechnen, so dass in diesen Fällen einige Autoren die Empfehlungen zur Strahlentherapie geben. Bei sehr großen (> 4 cm) oder an der Haut fixierten Lymphknoten sollte eine präoperative Radiotherapie erwogen werden. Bei Vorliegen einer N3-Situation kann die alleinige Strahlentherapie einen guten palliativen Effekt erzielen. Schwerwiegende Spätkomplikationen nach Radiotherapie können Nekrosen (3–23 %) und operationspflichtige Urethrastrikturen (6–45 %) sein [124]. Beinödeme treten nach inguinaler Lymphadenektomie und postoperativer Strahlentherapie häufiger auf als nach alleiniger Strahlentherapie der Leistenregion. Für eine Radiochemotherapie des Peniskarzinoms gibt es keine gesicherten Indikationen. Bisher wurden zu diesem Thema nur Einzelfallberichte publiziert [125].

Zusammenfassung

Die Therapie des Primärtumors hat sich in den letzten Jahrzehnten immer mehr hin zur organerhaltenden Behandlung gewandelt. Die Lasertherapie stellt bei frühen Tumorstadien den Goldstandard dar. Die Lebensqualität der Patienten hat sich dadurch erheblich verbessert. In ausgewählten T1-Fällen kann die Strahlentherapie der Operation vergleichbare Ergebnisse erzielen. Im Stadium T2 kann eine Teilamputation versucht werden. Höhere Stadien erfordern eine komplette Penektomie bzw. Emaskulinisation.

Das Lymphknoten-Staging im herkömmlichen Sinne stellt aufgrund einer ausgesprochen hohen Morbidität der Lymphadenektomie für den Urologen vielfach ein ungelöstes Problem dar. Da viele Patienten durch eine Lymphadenektomie übertherapiert wären, die Operation jedoch in kurativer Absicht erfolgt, besteht ein Dilemma in der Patientenselektion. Unter Berücksichtigung verschiedener Prognosefaktoren wird derzeit ein risikoadaptiertes Vorgehen unter Anwendung verschiedener Operationsmethoden empfohlen. Die Entwicklung der szintigraphisch gesteuerten Lymphknotenbiopsie scheint zukünftig eine wertvolle Ergänzung zu sein, um die Morbidität für einen Teil der Patienten zu reduzieren.

Das metastasierte Peniskarzinom

(F. May, F. Würschmidt, F. Schneller)

Metastasierungswege

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bereits bei etwa einem Drittel der Erkrankten regionäre Lymphknotenmetastasen vor [126]. Zu Beginn sind Buck-Faszie und Tunica albuginea eine natürliche Barriere, deren Penetration die weiter beschleunigte Dissemination über die Corpora cavernosa bedeutet. Die Metastasierung verläuft schrittweise: inguinale, dann pelvine Lymphknoten und schließlich Fernmetastasen. Skip-Metastasen ohne Nachweis von inguinalen Lymhknotenfiliae werden extrem selten beobachtet. Der Lymphabfluss erfolgt über ein Netzwerk entlang von Gefäßen, die auch auf die kontralaterale Seite kreuzen. Die Lymphwege verlaufen weiter in die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten (Leistenlymphknoten im Hiatus saphenus), die ihrerseits in das kleine Becken (Iliaka- und Obturatoriusbereich) münden. Palpable inguinale Lymphknoten liegen bei etwa 50 % der Patienten zum Diagnosezeitpunkt vor [127]. Von diesen Patienten haben 17–45 % histologisch Lymphknotenmetastasen, während die restlichen Patienten entzündlich vergrößerte Lymphknoten als Folge einer Superinfektion des Primärtumors aufweisen. Ungefähr 20 % der Patienten mit zwei oder mehr positiven Lymphknoten haben bereits pelvine Lymphknotenmetastasen. Circa 20 % der palpatorisch negativen Lymphknoten sind histologisch positiv. Invasionstiefe, Differenzierungsgrad und Gefäßinva-

sion korrelieren mit dem Lymphknotenstatus [126, 128, 129].

Verlauf und Prognose der metastasierten Erkrankung

Der Lymphknotenstatus ist bei Patienten mit Peniskarzinom ein zentraler prognostischer Faktor. Die geringe Inzidenz positiver Lymphknoten im Stadium I mit 5–12 % [130] spricht gegen eine sofortige diagnostische Dissektion. Im Stadium II, bei Infiltration des Corpus cavernosum, findet sich mit 66–68 % eine hohe Inzidenz von Metastasen [131]. Der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention wird kontrovers diskutiert. In der Serie von Mc Dougal et al. (1986) überlebten bei sofortiger therapeutischer Lymphknotenentfernung im Stadium II 88 % und im Stadium III 66 %. Unter kurativer Zielsetzung ist deshalb in diesen Stadien auch bei klinisch negativen Lymphknoten eine frühzeitige Lymphknotendissektion indiziert. Bei zusätzlichem Befall der pelvinen Lymphknoten sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 20–29 %.

Fernmetastasen / Systemische Chemotherapie

Sowohl die Möglichkeit einer Monotherapie als auch Mehrfachkombinationen sind beschrieben worden. Chemotherapie oder palliative Maßnahmen sind abhängig von Alter, Allgemeinzustand und individuellem Therapiewunsch. In Anbetracht der insgesamt geringen Effektivität bei Fernmetastasen stellt die Chemotherapie nur eine Therapieoption im Einzelfall dar, z. B. bei symptomatischen Patienten in gutem Allgemeinzustand und in Kombination mit palliativen Maßnahmen. Signifikante Tumorregressionen unter einer sequentiellen Kombinations-Chemotherapie wurden bei 21 Patienten mit bidimensional messbaren Metastasen (vorwiegend Lymphknoten und Lunge) in 61 % durch Methotrexat, in 25 % durch Cisplatin und in 21 % durch Bleomycin beobachtet [132]. Die genaue Datenanalyse zeigt, dass unter Methotrexat lediglich die Rate partieller Remissionen höher war. Insgesamt wird über 78 mit Bleomycin behandelte Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom berichtet, von denen die Hälfte eine komplette bzw. partielle Remission zeigten. Eine Cisplatin-Monotherapie ergab nur in 15 % eine partielle Remission über 1–3 Monate und kann in dieser Form nicht empfohlen werden [133]. Hussein et al. (1990) berichteten als erste über die Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen Peniskarzinom und erzielten eine Remission bei allen 5 Patienten unter dieser Kombination [134].

Induktive Chemotherapie

Bei fixierten inguinalen Tumormassen oder klinisch deutlich vergrößerten pelvinen Lymphknoten (MRT/CT) kann eine induktive Chemotherapie durchgeführt werden, durch die bei etwa 50 % der Patienten ein operables Stadium erreicht wird [135]. Bei kompletter oder partieller Remission wird eine radikale ilio-inguinale Lymphadenektomie angeschlossen [136].

Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wird empfohlen bei zwei oder mehr positiven Lymphknoten oder extranodalem Tumornachweis im Hinblick auf die deutlich schlechtere Prognose dieser Patienten [137,138]. Obwohl es keine randomisierten Studien zu dieser Frage gibt, weisen Phase-II-Studien darauf hin, dass diese Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Pizzocaro et al. [139] berichten über den Vorteil einer adjuvanten Kombinations-Chemotherapie mit Vincristin, Bleomycin und Methotrexat (VBM). 82 % von 25 Patienten mit Lymphknotenmetastasen, die adjuvant VBM erhielten, überlebten fünf Jahre im Gegensatz zu 37 % von 31 Patienten, die nur operativ therapiert worden waren. Haas et al. [140] berichten für die Southwest Oncology Study Group über die Kombination von Cisplatin, Methotrexat und Bleomycin bei 45 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Peniskarzinom. Eine Voll- oder Teilremission trat bei 32,5 % auf, andererseits gab es fünf therapieassoziierte Todesfälle und lebensbedrohliche Komplikationen bei sechs der übrigen 36 auswertbaren Patienten. Corral et al. [141] führten eine Phase-II-Studie mit den gleichen Substanzen durch, ebenfalls bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Peniskarzinom. Sie berichten über eine

Remission bei 16 von 29 Patienten (55 %), mit einer kompletten Remission bei vier Patienten (16 %). Es trat ein Todesfall infolge Neutrozytopenie-bedingter Sepsis auf.

EAU Guidelines on Penile Cancer [148]

Therapieentscheidungen sollten bei der Auswahl der Chemotherapie-Substanzen zusammen mit dem internistischen Onkologen getroffen werden. Therapeutische Maßnahmen sollten nur innerhalb klinisch kontrollierter Studien durchgeführt werden. Folgendes Therapieregime kann jedoch als Guideline gelten:

Induktive Chemotherapie:	3–4 Kurse mit Cisplatin und 5-Fluorouracil [136]
Adjuvante Chemotherapie:	2 Kurse mit Cisplatin und 5-Fluorouracil oder 12 wöchentliche Kurse mit Vincristin, Methotrexat und Bleomycin [149]

Literatur

Epidemiologie, Ätiologie, Kanzerogenese, Diagnostik und Vakzinierung

1 Frisch M, Friis S, Kjaer SK, Melbye M (1995) Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). BMJ 311: 1471
2 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1999) Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 49: 8–31
3 Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T (2004) EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 46: 1–8
4 Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G (1987) High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 317: 916–923
5 Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW, Culp DA (1982) Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. Cancer 49: 2185–2191
6 Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR (1994) Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 151: 1244–1249
7 Brumini R (ed.) (1982) Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976–80. Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, p. 118
8 Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, Bargmann H, Heidenreich A, Engelmann U (1999) Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol Int 62: 238–244
9 Derrick FC Jr, Lynch KM Jr, Kretkowski RC, Yarbrough WJ (1973) Epidermoid carcinoma of the penis: computer analysis of 87 cases. J Urol 110: 303–305
10 Burgers JK, Badalament RA, Drago JR (1992) Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am 19: 247–256
11 Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S (1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 32: 5–15
12 Cubilla AL, Meijer CJ, Young RH (2000) Morphological features of epithelial abnormalities and precancerous lesions of the penis. Scand J Urol Nephrol 205 (Suppl): 215–219
13 Gursel EO, Georgountzos C, Uson AC, Melicow MM, Veenema RJ (1973) Penile cancer. Urology 1: 569–578
14 Hardner GJ, Bhanalaph T, Murphy GP, Albert DJ, Moore RH (1972) Carcinoma of the penis: analysis of therapy in 100 consecutive cases. J Urol 108: 428–430
15 Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW (1993) Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 149: 492–497
16 Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr (1987) Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 137: 880–882
17 Brkovic D, Kalble T, Dorsam J, Pomer S, Lotzerich C, Banafsche R, Riedasch G, Staehler G (1997) Surgical treatment of invasive penile cancer--the Heidelberg experience from 1968 to 1994. Eur Urol 31: 339–342
18 Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE (2005) Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 89: 43–50
19 Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP (1996) Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 156: 1637–1642
20 Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ (1992) Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 79: 328–337
21 Kessler H (1977) Venereal factors in human cervical cancer: evidence from marital clusters. Cancer 39: 1912–1919

22 Graham S, Schotz W (1979) Epidemiology of cancer of the cervix in Buffalo, New York. J Natl Cancer Inst 63: 23–27
23 Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM (1993) Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis 20: 274–278
24 Habel LA, van den Eeden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Daling JR (1998) Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among women. A population-based study. Sex Transm Dis 25: 285–292
25 Alani RM, Munger K (1998) Human papillomaviruses and associated malignancies. J Clin Oncol 16: 330–337
26 Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ (1995) The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 154: 1024–1029
27 Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Gallee MP, Raaphorst FM, von Knebel Doeberitz M, Meijer CJ, Snijders PJ (2003) Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. J Pathol 201: 109–118
28 Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, Pirog EC (2001) Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. Am J Pathol 159: 1211–1218
29 Barbosa MS, Schlegel R (1989) The E6 and E7 genes of HPV-18 are sufficient for inducing two-stage in vitro transformation of human keratinocytes. Oncogene 4: 1529–1532
30 Chen TM, Pecoraro G, Defendi V (1993) Genetic analysis of in vitro progression of human papillomavirus-transfected human cervical cells. Cancer Res 53: 1167–1171
31 Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E (1989) The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science 243: 934–937
32 Werness BA, Levine AJ, Howley PM (1990) Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 248: 76–79
33 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G (2006) Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 367: 1247–1255
34 Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD (2004) Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 10: 1915–1923
35 Villa LL (2006) Prophylactic HPV vaccines: Reducing the burden of HPV-related diseases. Vaccine 24 (Suppl 1): S23–S28
36 Griffiths TR, Mellon JK (1999) Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. BJU Int 84: 579–586
37 Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB (1979) Bowenoid papulosis of the genitalia. Arch Dermatol 115: 306–308
38 Patterson JW, Kao GF, Graham JH, Helwig EB (1986) Bowenoid papulosis. A clinicopathologic study with ultrastructural observations. Cancer 57: 823–836
39 Poblet E, Alfaro L, Fernander-Segoviano P, Jimenez-Reyes J, Salido EC (1999) Human papillomavirus-associated penile squamous cell carcinoma in HIV-positive patients. Am J Surg Pathol 23: 1119–1123
40 Hauser B, Gross G, Schneider A, de Villiers EM, Gissmann L, Wagner D (1985) HPV-16-related Bowenoid papulosis. Lancet 1985-2: 106
41 Kaye V, Zhang G, Dehner LP, Fraley EE (1990) Carcinoma in situ of penis. Is distinction between erythroplasia of Queyrat and Bowen's disease relevant? Urology 36: 479–482
42 Mikhail GR (1980) Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology, and management. J Dermatol Surg Oncol 6: 1027–1035
43 Dianzani C, Bucci M, Pierangeli A, Calvieri S, Degener AM (1998) Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. Urology 51: 1046–1048
44 Magoha GA, Kaale RF (1995) Epidemiological and clinical aspects of carcinoma of penis at Kenyatta National Hospital. East Afr Med J 72: 359–361
45 Walkden V, Chia Y, Wojnarowska F (1997) The association of squamous cell carcinoma of the vulva and lichen sclerosus: implications for management and follow up. J Obstet Gynaecol 17: 551–553
46 Simonart T, Noel JC, De Dobbeleer G, Simonart JM (1998) Carcinoma of the glans penis arising 20 years after lichen sclerosus. Dermatology 196: 337–338
47 Lewis FM (1998) Vulval lichen planus. Br J Dermatol 138: 569–575
48 Gray MR, Ansell ID (1990) Pseudo-epitheliomatous hyperkeratotic and micaceous balanitis: evidence for regarding it as pre-malignant. Br J Urol 66: 103–104
49 Raghavaiah NV, Soloway MS, Murphy WM (1977) Malignant penile horn. J Urol 118: 1068–1069
50 Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA (1996) Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. Lancet 348: 858–861

51 Chanda JJ (1985) Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. J Am Acad Dermatol 13: 1009–1014
52 Jaleel H, Narouz N, Wade AA, Allan PS (1999) Penile intraepithelial neoplasia--a veiled lesion in genitourinary medicine. Sex Transm Infect 75: 435–436
53 Schneider V (1989) Microscopic diagnosis of HPV infection. Clin Obstet Gynecol 32: 148–156
54 Lowhagen GB, Bolmstedt A, Ryd W, Voog E (1993) The prevalence of "high-risk" HPV types in penile condyloma-like lesions: correlation between HPV type and morphology. Genitourin Med 69: 87–90
55 Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ (2006) Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer 119: 1078–1081
56 Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ, Cupp MR (1993) Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis. Urology 42: 159–170
57 Cardamakis E, Kotoulas IG, Relakis K, Metalinos K, Stathopoulos E, Diamantis A, Korantzis A, Michopoulos J, Mantouvalos C, Tzingounis V (1997) Peoscopic diagnosis of flat condyloma and penile intraepithelial neoplasia. Clinical manifestation. Gynecol Obstet Invest 43: 255–260
58 Lerner SE, Jones JG, Fleischmann J (1994) Management of recurrent penile cancer following partial or total penectomy. Urol Clin North Am 21: 729–737
59 Frimberger D, Zaak D, Stepp H, Knuchel R, Baumgartner R, Schneede P, Schmeller N, Hofstetter A (2001) Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma. Urology 58: 372–375
60 Kriegmair M, Zaak D, Knuechel R, Baumgartner R, Hofstetter A (1999) Photodynamic cystoscopy for detection of bladder tumors. Semin Laparosc Surg 6: 100–103
61 Häußinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, Cavaliere S, Herth F, Kohlhäufl M, Müller KM, Huber RM, Pichlmeier U, Bolliger Ch T (2005) Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. Thorax 60: 496–503
62 Gossner L, May A, Sroka R, Stolte M, Hahn EG, Ell C (1999) Photodynamic destruction of high grade dysplasia and early carcinoma of the esophagus after the oral administration of 5-aminolevulinic acid. Cancer 86: 1921–1928
63 Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, Baumgartner R, Beyer W, Kimmig R, Untch M, Hepp H (1999) Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. Int J Cancer 81: 34–38
64 Schneede P, Leunig A, Hillemanns P, Wagner S, Hofstetter AG (2001) Photodynamic investigation of mucosa-associated human papillomavirus efflorescences. BJU Int 88: 117–119
65 Schneede P, Münch P, Wagner S, Meyer T, Stockfleth E, Hofstetter A (2001) Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesions of the urethra. J Eur Acad Dermatol Venereol 15: 121–125
66 Stepp H, Baumgartner R, Beyer W, Knuechel R, Koerner TO, Kriegmair M, Rick K, Steinbach P, Hofstetter A (1995) Fluorescence imaging and spectroscopy of ALA-induced protoporphyrin IX preferentially accumulated in tumor tissue. Proc Soc Photo Opt Instrum Eng (SPIE) 2627: 13–24
67 Schneede P, Frimberger D, Zaak D, Hofstetter A (2001) Fluorescence diagnosis of penile carcinoma - a new technique to assist and control Nd:YAG-laser therapy. Medical Laser Application 16: 43–48
68 Horenblas S, Kroger R, Gallee MP, Newling DW, van Tinteren H (1994) Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis; a useful addition to clinical staging? A comparison of ultrasound with histopathology. Urology 43: 702–707
69 Persky L, deKernion J (1986) Carcinoma of the penis. CA Cancer J Clin 36: 258–273
70 Scher B, Seitz M, Reiser M, Hungerhuber E, Hahn K, Tiling R, Herzog P, Reiser M, Schneede P, Dresel S (2005) 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. J Nucl Med 46: 1460–1465
71 Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H, Valdes Olmos RA, Nieweg OE (2005) Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol 47: 601–606
72 Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief CG, Schneede P (2006) Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. World J Urol 24: 319–324
73 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.) (2002) TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York

Operative Therapie

74 Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, Frimberger D, Rothenberger KH, Stief CG, Schneede P (2006) Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. Urology 68: 621–625

75 Wittekind C, Wagner G (Hrsg.) (1997) TNM. Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 159–161
76 Karl A, Schneede P, Frimberger D, Günther N, Stief CG, Hungerhuber E (2005) Wertigkeit konventioneller Staging-Methoden beim Peniskarzinom. Medical Laser Application 20: 146 (Abstract)
77 Frimberger D, Schneede P, Hungerhuber E, Sroka R, Zaak D, Siebels M, Hofstetter A (2002) Autofluorescence and 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis of penile carcinoma - new techniques to monitor Nd:YAG laser therapy. Urol Res 30: 295–300
78 Windahl T, Andersson SO (2003) Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. J Urol 169: 2118–2121
79 Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P (2002) Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol 168: 2418–2421
80 Rothenberger KH, Hofstetter A (1994) Lasertherapie des Peniskarzinoms. Urologe A 33: 291–294
81 Schneede P, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Hungerhuber E (2005) Outcome leitlinienkonformer und -abweichender Lasertherapie des infiltrierenden Peniskarzinoms. Urologe A 44 (Suppl 1): Seite(n)?
82 Hanash KA, Furlow WL, Utz DC, Harrison EG Jr (1970) Carcinoma of the penis: a clinicopathologic study. J Urol 104: 291–297
83 Schlenker B, Karl A, Schneede P, Stief CG, Hungerhuber E (2006) Langzeitergebnisse nach Penektomie oder Penisteilamputation beim Plattenepithelkarzinom des männlichen Genitale. Journal für Urologie und Urogynäkologie 13 (Sonderheft 2): 30 (Abstract)
84 Rothenberger KH, Hofstetter AG (1995) Peniskarzinom. In: Hofstetter AG (Hrsg.) Laser in der Urologie. Eine Operationslehre. Springer, Berlin, S. ???
85 Crook JM, Jezioranski J, Grimard L, Esche B, Pond G (2005) Penile brachytherapy: results for 49 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 460–467
86 Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A (1997) Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 713–722
87 Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE (2006) External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 18: 320–325
88 Loughlin KR (2006) Surgical atlas. Surgical management of penile carcinoma: the inguinal nodes. BJU Int 97: 1125–1134
89 Magoha GA (1995) Management of carcinoma of the penis: a review. East Afr Med J 72: 547–550
90 Tietjen DN, Malek RS (1998) Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. Urology 52: 559–565
91 Lümmen G, Sperling H, Pietsch M, Otto T, Rübben H (1997) Behandlung und Verlauf von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Penis. Urologe A 36: 157–161
92 Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G, Galetti TP, Zambolin T, Kattan MW (2006) Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 175: 1700–1704
93 Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S (1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 32: 5–15
94 Schlenker B, Karl A, Schneede P, Stief CG, Hungerhuber E (2006) Wertigkeit konventioneller Staging-Methoden beim Peniskarzinom. Journal für Urologie und Urogynäkologie 13 (Sonderheft 2): 30 (Abstract)
95 Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, Kroger R (1991) Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. J Urol 146: 1279–1283
96 Scappini P, Piscioli F, Pusiol T, Hofstetter A, Rothenberger K, Luciani L (1986) Penile cancer. Aspiration biopsy cytology for staging. Cancer 58: 1526–1533
97 Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR (1994) Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol 151: 1244–1249
98 Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G (2004) Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol 45: 761–765
99 Catalona WJ (1988) Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J Urol 140: 306–310
100 Cabanas RM (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39: 456–466
101 Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ (1980) Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol 124: 734–735
102 Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel CA, de Jong D, Nieweg OE (2000) Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol 163: 100–104
103 Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief CG, Schneede P (2006) Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clini-

cally suspicious lymph nodes. World J Urol 24: 319–324
104 Leijte JA, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S (2007) Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. Eur Urol 52: 170–177
105 Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H, Valdés Olmos RA, Nieweg OE (2005) Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol 47: 601–606
106 Wespes E (2007) The management of regional lymph nodes in patients with penile carcinoma and reliability of sentinel node biopsy. Eur Urol 52: 15–16
107 Culkin DJ, Beer TM (2003) Advanced penile carcinoma. J Urol 170: 359–365
108 Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J (1998) Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. J Urol 160: 1770–1774
109 Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, Wolf M, Crawford ED (1999) Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol 161: 1823–1825
110 Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV (1994) Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol 74: 646–651
111 Gerbaulet A, Lambin P (1992) Radiation therapy of cancer of the penis. Indications, advantages, and pitfalls. Urol Clin North Am 19: 325–332
112 Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Piva L, Solsona E, Windahl T (2002) EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 42: 199–203
113 Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C (2001) Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol 165: 1506–1509
114 Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR (1996) Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. J Urol 155: 1626–1631
115 Horenblas S, van Tinteren H (1994) Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 151: 1239–1243
116 Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP (1996) Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 156: 1637–1642
117 Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, Ayala AG, Pettaway CA (2001) Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol 165: 1138–1142
118 Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T (2004) EAU guidelines on penile cancer. Eur Urol 46: 1–8
119 Hadway P, Smith Y, Corbishley C, Heenan S, Watkin NA (2007) Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. BJU Int 100: 561–565
120 Perdona S, Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Gallo L, Damiano R, D'Armiento M, Gallo A (2005) Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. Urology 66: 1282–1286
121 Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S (1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur. Urol. 32: 5–15
122 Delannes M, Malavaud B, Douchez J, Bonnet J, Daly NJ (1992) Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 479–483
123 Kelley CD, Arthur K, Rogoff E, Grabstald H (1974) Radiation therapy of penile cancer. Urology 4: 571–573
124 Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T (2001) Strahlentherapie des Peniskarzinoms. Urologe A 40: 308–312
125 Modig H, Duchek M, Sjodin JG (1993) Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. Acta Oncol 32: 653–655

Das metastasierte Peniskarzinom

126 Maiche A, Pyrhönen S (1990) Clinical staging of cancer of the penis: by size? by location? or by depth of infiltration? Eur Urol 18: 16–
127 Horenblas S, Tinteren HV, Delamarre JFM (1993) Squamous cell carcinoma of the penis III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 149: 492–
128 Morgenstern NJ, Slaton JW, Levy DA, Ayala AG, Santos MW, Pettaway CA (1999) Vascular invasion and tumor stage are independent prognosticators of lymph node metastasis in squamous penile cancer. J Urol 161: 158 (Abstract 608)
129 Lopes A, Hidalgo GS, Kowallski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP (1996) Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of

145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 156: 1637–
130 Mukamel E, de Kernion J (1987) Early versus delayed lymph-node dissection in carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 14: 707–
131 Mc Dougal S, Kirchner F, Edwards R, Killion L (1986) Treatment of carcinoma of the penis: case of primary lymphadenectomy. J Urol 136: 38–
132 Ahmed T, Sklaroff R, Yagoda A (1984) Sequential trials of methotrexate, cisplatin, and bleomycin for penile cancer. J Urol 132: 465–
133 Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED et al (1989) Cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: A Southwest Oncology Group study. J Urol 141: 66–
134 Hussein A, Benefetto P, Sridhar KS (1990) Chemotherapy with cisplatin and 5-fluouracil for penile and urethral squamous cancers. Cancer 65: 433–438
135 Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S (1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 32: 5–15
136 Fisher HA, Barada JH, Horton J (1990) Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluoruracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 27: A-652–653
137 Horenblas S, Tinteren HV (1994) Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 151: 1239–
138 Srinivas V, Morse M, Herr E, Sogani P, Whitmore W (1987) Penile cancer: Relation of node extent of nodal metastasis to survival. J Urol 137: 880–
139 Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N (1995) Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 153: 246 (Abstract 69)
140 Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, Wolf M, Crawford ED (1999) Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol 161: 1823–1825
141 Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J (1998) Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. J Urol 160: 1770–1774

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Laparoskopie in der Uro-Onkologie

W. Y. Khoder, A. J. Becker

Erst in den 1970er-Jahren des 20. Jahrhunderts kam es zu einem rasanten Aufschwung der Laparoskopie in der operativen Medizin. Erstaunlicherweise war im weiteren Verlauf das Interesse der Urologen für die Laparoskopie, trotz einer mehr als 100-jährigen Tradition mit endoskopischen Techniken, eher gering. Besonders die mangelnde Verfügbarkeit geeigneter „Übungsoperationen" in der Urologie dürfte einer der Hauptgründe für diese schleppende Entwicklung darstellen. Sieht man von frühen Kasuistiken ab, wird der Beginn der laparoskopischen Chirurgie in der Urologie mit der ersten pelvinen Lymphadenektomie gleichgesetzt, die Schuessler und Vancaillie in San Antonio (Texas, USA) im Oktober 1989 durchführten. Ein weiterer Meilenstein war die erste laparoskopische Nephrektomie, die Clayman 1990 durchführte. Auch nach Einführung und schrittweiser Etablierung laparoskopischer Operationstechniken bei benignen Erkrankungen entwickelte sich diese Technik zur Behandlung uro-onkologischer Krankheitsbilder zunächst weiter zögerlich.

Laparoskopie als minimalinvasive Methode

Jede Art von Gewebetraumatisierung, so auch das Operationstrauma, löst auf lokaler und auch auf systemischer Ebene eine Reihe von Reaktionen aus, die primär den Heilungsprozess unterstützen und im Extremfall das Überleben sichern sollen. Pathophysiologisch beruht diese komplexe Antwort, allgemein als Akute-Phase-Reaktion bekannt, auf einer koordinierten Antwort immunologischer, endokrinologischer und metabolischer Prozesse. In Abhängigkeit von der Ausdehnung der Gewebetraumatisierung kann es zum Überschießen dieser Antwortreaktion kommen, so dass die Nebeneffekte mit positiven Effekten konkurrieren. Letztendlich definieren alle diese Reaktionen die Invasivität eines operativen Eingriffes. Mehrere experimentelle und klinische Studien konnten nachweisen, dass die Laparoskopie, verglichen mit offenen Eingriffen mit ihrem geringeren Akzesstrauma, zu einer Reduktion der systemischen Stress-Antwort führt. Serumkonzentrationen von Zytokinen, wie Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, Serotonin und C-reaktives Protein (CRP) waren bei laparoskopisch operierten Patienten signifikant niedriger als im Vergleich zu offen chirurgisch behandelten Patienten. Die generell weniger ausgeprägte Postaggressionsphase führt damit generell zu einem günstigeren postoperativen Verlauf mit schnellerer Rekonvaleszenz und Wiederaufnahme der körperlichen Aktivität bei diesen Patienten [1, 2].

Vorteile der Laparoskopie gegenüber offenen Operationen

Die Hauptvorteile der laparoskopischen Technik sind:

Für das Operationsteam:

- Sehr gute Übersicht durch die etwa 20-fache Vergrößerung des OP-Gebietes
- Einblick in Regionen, die beim offenen Operieren verborgen bleiben, durch den Einsatz von sogenannten Winkeloptiken

Für die Patienten:

- Bessere Blutstillung während der Operation mit weniger Blutverlust
- Weniger Schmerzen durch kleinere Hautschnitte
- Kleinere Narben und damit kosmetisch bessere Ergebnisse
- Kürzerer Krankenhausaufenthalt und schnellere Erholung
- Geringerer Arbeitsausfall

Laparoskopische Zugangswege in der Uro-Onkologie

Die urologisch-laparoskopischen Eingriffe kann man hinsichtlich der Lagerung und Platzierung der Trokare in 2 Gruppen unterteilen. Die laparoskopisch durchgeführten Operationen im kleinen Becken (intra- oder extraperitoneal) können über den gleichen Zugang operiert werden. Die Trokare werden halbkreisförmig angeordnet. Der mediane Trokar dient für die Optik, zwei Trokare für die Arbeitsinstrumente und zwei weitere Trokare für die Halteinstrumente. Im oberen Retroperitoneum bei transperitonealem Zugang verwendet man die thorakoabdominale Schräglagerung. Nachdem der Optik-Trokar supraumbilikal angelegt und das Abdomen inspiziert wurde, können die Arbeitstrokare gefahrlos unter Sicht in der Medioklavikularlinie subkostal und suprailiakal eingebracht werden. Der vierte Trokar für den Retraktor wird epigastrisch platziert. Die Retroperitoneoskopie wird in Flankenlagerung über einen lumbalen oder alternativ (z. B. bei Adrenalektomie) in Bauchlage über einen dorsalen Zugang durchgeführt. Die Operation erfolgt über drei bis vier Trokare, die bei dem lumbalen Zugang im Bereich des konventionellen Flankenschnitts angeordnet sind und beim dorsalen Zugang unterhalb der zwölften Rippe platziert werden. Im ersten Schritt wird ein artifizieller Raum im Retroperitoneum mit Hilfe eines Ballons geschaffen. In dem entfalteten retroperitonealen Raum werden anschließend zwei bis drei weitere Trokare eingeführt, über welche die Operation erfolgt.

Onkologische Sicherheit

Die funktionellen und onkologischen Ergebnisse, die mit laparoskopischen Operationstechniken erreicht werden, sind überzeugend und mit denen nach konventionell offener Operation vergleichbar. Die Langzeitergebnisse, im Vergleich mit den offenen Operationen, liegen erwartungsgemäß noch nicht vor [3]. Die onkologische Sicherheit der Laparoskopie wurde lange Zeit kontrovers diskutiert. Kritiker postulierten, dass es durch den erhöhten Druck des Pneumoperitoneums zu einer vermehrten Aussaat von Tumorzellen in der Peritonealhöhle bzw. an den Trokar-Einstichstellen kommt. Dieses Problem, das bei hochaggressiven Tumorentitäten wie dem Gallenblasenkarzinom vermehrt beobachtet wurde, konnte für urologische Tumoren in bisher publizierten Meta-Analysen jedoch nicht bestätigt werden. Dennoch werden verschiedene Verhaltensmaßregeln zur Erhöhung der onkologischen Sicherheit empfohlen. So sollte eine Morcellation des tumortragenden Organs unbedingt vermieden und zur Organbergung stets ein geeigneter reißfester Bergebeutel verwendet werden [4].

Wo liegen die Grenzen der Laparoskopie in der Uro-Onkologie?

Sowohl die Konzentration laparoskopischer Eingriffe an Zentren mit entsprechender Expertise als auch die systematische Ausbildung und Heranführung junger Kollegen/Kolleginnen an diese anspruchsvolle Operationstechnik können helfen, die Laparoskopie von unnötig hohen Komplikationsraten zu entlasten [5]. Nachdem sehr komplexe Eingriffe wie eine radikale Zystektomie mit Ileum- oder Sigma-Neoblase in alleiniger endoskopischer Technik realisiert werden konnten, scheinen fast alle methodischen Grenzen überwindbar. Hier kommen allerdings andere Faktoren ins Spiel. Welchen zeitlichen Mehraufwand rechtfertigen die Vorteile der Laparoskopie? Wo bzw. bei welchen Tumorarten und -stadien liegen spezifische Risiken der Laparoskopie (z. B. Portmetastasen)? Inwieweit lassen sich Operationszeiten verkürzen? Hier sind noch viele Fragen offen, die es wissenschaftlich zu bearbeiten gilt.

Laparoskopie beim alten Patienten

Die statistische Lebenserwartung eines 90-Jährigen liegt bei fünf Jahren, eines 80-Jährigen bei acht Jahren und eines 70-Jährigen bei 15 Jahren [6] und somit dürfte in dieser Gruppe das Argument einer mangelnden Lebenserwartung nicht zum therapeutischen Minimalismus oder sogar Nihilismus verleiten. Die Vorteile der laparoskopischen Technik könnten sich gerade für die Risikogruppe der marginalen Patienten auszahlen. So ist nicht das biologische Alter des Patienten per se, sondern die Faktoren bestehender Begleiterkrankungen, Einteilung des Operationsrisikos nach der ASA-Klassifikation, größere Eingriffe und Eingriffe bei malignen Erkrankungen für einen komplikationsarmen Verlauf nach einer Operation von entscheidender Relevanz [7–9]. Ferner hat sich gezeigt, dass der geistige Zustand des Patienten sowie sein Ernährungs- und Hydratationszustand eine große Bedeutung besitzen [121]. Zusätzlich sind Faktoren wie Hyperglykämie, Hyponatriämie und Anämie als negative Einflussparameter auf den postoperativen Verlauf nachgewiesen worden [10].

Diagnostische Laparoskopie in der Uro-Onkologie

Die diagnostische Laparoskopie ist bei der Abklärung chronisch-rezidivierender Bauchschmerzen bei Erwachsenen unumstritten. Kontrovers wird die begleitende Appendektomie beurteilt. Die diagnostische Laparoskopie ist auch im Kindesalter zur Diagnosefindung geeignet und häufig auch kurativ. Bezüglich des Stellenwertes laparoskopischer Verfahren bei der Diagnose und Behandlung urologischer Malignome ist die Datenlage mittlerweile ebenfalls gefestigt.

Die Lymphadenektomie der iliakalen und obturatorischen Lymphknoten war sicherlich lange Zeit der am häufigsten durchgeführte laparoskopische Eingriff in der Urologie. Er diente der pathohistologischen Diagnostik der pelvinen Lymphknoten von urologischen Tumoren im kleinen Becken, wie Peniskarzinom, Blasenkarzinom und vor allem Prostatakarzinom. Darüber hinaus bietet sich dieser Eingriff in Kombination mit anderen kurativen Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms wie perinealer Prostatektomie oder Strahlentherapie an [11].

Die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) als diagnostisches Verfahren ist zur Zeit die einzige Methode, die zweifelsfrei auch sehr kleine Lymphknotenmetastasen diagnostizieren kann und diejenigen Patienten identifiziert, die einer adjuvanten Therapie bedürfen. Daten aus der Literatur bestätigen, dass die Qualität der laparoskopischen RLA der offenen Operation nicht nachsteht und dass keine Metastasen übersehen wurden [12, 13]. Die laparoskopische Biopsie zur histologischen Diagnostik fortgeschrittener Tumoren bildet einen weiteren minimalinvasiven Einsatz.

Die Fluoreszenzdiagnostik (PDD) mit 5-Aminolävulinsäure-induziertem Protoporphyrin IX dient der Detektion auch kleinster pathologischer Gewebeveränderungen und kann somit den diagnostischen Wert der Laparoskopie steigern. In der Gynäkologie sind in den letzten Jahren eine große Anzahl an Studien zur Fluoreszenzdiagnostik mit 5-Aminolävulinsäure durchgeführt worden [14]. Grundlagen für die PDD beim Prostatakarzinom sind auch bereits veröffentlicht [15]. Bei der Photodetektion des Nierenzellkarzinoms nach exogener Zufuhr von 5-Aminolävulinsäure kommt es zu einer Fluoreszenz des Tumorgewebes, die eine Differenzierung zum gesunden Gewebe ermöglicht [16]. Hier sind allerdings noch weitere wissenschaftliche Fragen zu beantworten.

Ausbildung und Training

Die Laparoskopie erfordert die visuelle Umsetzung eines dreidimensionalen Systems von einem zweidimensionalen Bildschirm, wodurch sich unter anderem die lange Lernkurve bis zur Entwicklung der benötigten Koordination erklärt. Das Training und die Durchführung aller laparoskopischen Techniken kann aus Kosten- und Personalgründen sowie wegen zu geringer Patientenzahlen nicht an allen Kliniken qualitativ gleich hochwertig angeboten werden. Die Schwierigkeitsgrade der urologischen Operationen sind in den europäischen Richtlinien von 2002 aufgeführt. Eine Hilfe beim Erlernen der

Laparoskopie könnte möglicherweise ein britisches Übungsmodell für Laparoskopie sein, welches vor kurzem vorgestellt wurde [17].

In der Ausbildung zum Piloten ist es heutzutage selbstverständlich, vor dem ersten realen Flug viele erfolgreiche Flüge im Simulator zu absolvieren. In der minimalinvasiven Chirurgie findet hingegen die Ausbildung in den meisten Kliniken noch ausschließlich unter Aufsicht eines erfahrenen Chirurgen am Patienten statt. Ein vorheriges Training an Modellen aus Tierorganen oder an Leichen ist sehr aufwendig.

Die Simulation durch virtuelle Realität gewinnt in der chirurgischen Ausbildung zunehmend an Bedeutung. Derzeit stehen verschiedene Simulatoren zur Verfügung, mit denen laparoskopische und endoskopische Techniken simuliert und trainiert werden können. Die Datenlage zeigt, dass diese Simulatoren eine wichtige Rolle in der chirurgischen Ausbildung und beim Erlernen des chirurgischen Handwerks spielen. Durch Objektivierung, Reproduzierbarkeit und Messbarkeit der handwerklichen Vorgänge kann eine vorteilhafte Ergonomie erlernt werden. Die zunehmende Erfahrung mit zahlreichen Simulatorsystemen zeigt, dass diese prinzipiell sehr vorteilhaft für Lehre und Ausbildung in der Chirurgie sind. Allerdings müssen diese Systeme noch ausreichend validiert und in entsprechend großer Zahl zur Verfügung gestellt werden [18, 122]. Die Lernkurve scheint eher von der Schwierigkeit der Übung als von der Anzahl der Wiederholungen abhängig zu sein.

Telemedizin bezeichnet den Austausch medizinischer Informationen zwischen Ärzten an verschieden Orten, wobei neben Sprache und Daten auch Echtzeitvideomaterial über beliebige Distanzen gesendet werden kann. Unter Telementoring versteht man, wenn ein erfahrener Operateur einem entfernten Operationsteam unter telemedizinischen Bedingungen assistiert. Die Zuhilfenahme von Operationsrobotern in der Telemedizin bezeichnet man als Telerobotik [19]. Die Laparoskopie eignet sich besonders für die Durchführung der Telerobotik, da hier einerseits Operationsroboter zum Einsatz kommen können und andererseits die Kamera dem Telementor (Operateur am Steuerungsstandort) die optimale Möglichkeit der Assistenz aus der Ferne ermöglicht. Diese Technik gestattet die Ausbildung von Ärzten vor Ort unter der Anleitung erfahrener Spezialisten zu Lehrzwecken, aber auch die Konsultation im Notfall. Übertragungen dieser Art wurden erfolgreich über ISDN-Telefonleitungen innerhalb eines Instituts und auch über größere Distanzen realisiert [20–22].

Aktueller Stand der Laparoskopie und Ausblick in die Zukunft

Es ist anzunehmen, dass unabhängig von wissenschaftlichen und medizinischen Erwägungen die wirtschaftlichen Vorgaben der Kostenträger im Gesundheitswesen in Deutschland maßgeblich über die Verbreitung der Laparoskopie mit entscheiden werden. Im Rahmen einer Umfrage hat die Sektion Laparoskopie/Endoskopie der Fort- und Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) den Stellenwert und die Einstellung zur Laparoskopie an urologischen Kliniken in Deutschland evaluiert. Mittlerweile berichten etwa 50 % aller urologischen Abteilungen, laparoskopisch zu operieren. Weitere 50 % planen die Einführung dieser Technik und nur 6 % haben die Laparoskopie wieder aufgegeben. Eine genauere Analyse der Ergebnisse zeigt jedoch, dass weniger als 10 % dieser Kliniken mehr als 15 „große Eingriffe“ wie die Tumornephrektomie oder die radikale Prostatektomie vornehmen [23]. Verglichen mit der Umfrage von 1995 hat die Akzeptanz des Verfahrens aber deutlich zugenommen (100 % versus 48 %) [24].

Als Haupthemmnis bei der Einführung der laparoskopischen Technik wird von 92 % aller Befragten die lange Lernkurve und die damit verbundenen anfangs langen Operationszeiten angegeben. Als weitere Hemmnisse werden Wirtschaftlichkeit und Investitionskosten sowie die unzureichende Datenlage für viele Indikationen angegeben. Die Vorteile der Laparoskopie gegenüber dem offenen Zugangsweg sind mittlerweile hinlänglich bekannt und konnten in vergleichenden Studien gut dokumentiert werden [25]. Ein ebenfalls nicht zu unterschätzender Faktor sind die guten kosmetischen Ergebnisse laparoskopischer Eingriffe, die besonders jüngere Patienten motivieren, sich für den laparosko-

pischen Zugang zu entscheiden. Bei Kindern und Jugendlichen ist auch zu bedenken, dass jede Narbe „mitwächst“ und so aus einem relativ kleinen Hautschnitt im Säuglingsalter eine große entstellende Narbe beim Erwachsenen werden kann [26].

Angesichts der Tatsache, dass die Akzeptanz und der Wille zur Einführung dieser Technik in der Umfrage von 100 % der Befragten geäußert werden, zeigt sich hier ein erhebliches Potential mit möglicherweise großer Schubwirkung.

Während bei offenen Eingriffen mit ihren jetzt schon hohen Standards kaum noch Entwicklungsmöglichkeiten bestehen, sind enorme technische Fortschritte beim Einsatz der computer- und robotergestützten Laparoskopie zu erwarten, die sowohl die technische Durchführbarkeit als auch die Ergebnisse laparoskopischer Operationen weiter verbessern werden.

Das automatische Kameraführungssystem AESOP (Computer Motion) ist ein sprachgesteuerter Roboterarm, der die Kamera hält und in verschiedene gewünschte Positionen bringt. Diese Technik präsentiert dem Operateur in jeder Phase ein optimales und ruhiges Bild [27].

Bei den Sichtsystemen wird sich der Einsatz von 3D-Systemen stärker durchsetzen als bisher. Die Instrumente sind mit Gelenken ausgerüstet, die ihnen Freiheitsgrade verleihen, die denen der menschlichen Hand überlegen sind [28].

Bei den chirurgischen Robotersystemen sind vor allem Entwicklungen wie ZEUSS (Computer Motion) oder da Vinci zu nennen. Das da-Vinci-Surgical-System (Intuitive Surgical, Mountain View, CA, USA) ist ein technisch ausgereiftes rechnerunterstütztes Telemanipulatorsystem. Es besteht aus zwei Hauptkomponenten im Sinne eines „Master-slave-Systems“. Die Steuerungskonsole, die vom Operateur bedient wird, verfügt über eine 3D-Darstellung des Operationssitus, sowie einer fahrbaren Stativeinheit mit drei Roboterarmen, die das 3D-Endoskop (ein Arm) und die Instrumente (zwei Arme) halten [29]. Ein Tremorfilter verhindert die Übertragung unerwünschter Begleitbewegungen, wie das natürliche Zittern der menschlichen Hand, das elektronisch herausgefiltert wird. Durch computergestützte Übertragung können die Bewegungen in einem beliebigen Verhältnis auf die endoskopischen Instrumente übersetzt werden (Skalierung), so dass laparoskopische Eingriffe mit noch höherer Präzision durchgeführt werden können. [28, 30]. Diese Systeme erlauben ebenfalls die Einführung der Telechirurgie.

Nicht zuletzt auch auf Druck der heute durch Internet, TV und Selbsthilfegruppen gebildeten und selbstbewussten Patienten werden sich diese Methoden in Zukunft durchsetzen.

Laparoskopie bei Nierentumoren

Die meisten Nierenoperationen können heute auch in minimalinvasiver Technik (als „Schlüssellochoperation“) durchgeführt werden. Die anfänglich deutlich verlängerten Operationszeiten konnten mit zunehmender Erfahrung reduziert werden.

Die laparoskopische Tumornephrektomie ist indiziert, wenn es sich entweder um kleinere bis mittelgroße Tumoren (T1- bis T2-Befunde) handelt, welche aufgrund ihrer zentralen Lokalisation nicht einer organerhaltenden Maßnahme zugeführt werden können, oder wenn es sich um T1-Befunde handelt, welche größer als 4 cm (< 10 cm T1b–T2) sind und damit gleichermaßen nicht organerhaltend chirurgisch versorgt werden sollten [31]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Indikation zur organerhaltenden Therapie im Wandel begriffen ist und Daten vorliegen, die eine onkologische Sicherheit bei der Nierenteilresektion bei Tumoren ≤ 7 cm möglich erscheinen lassen [32], wobei für den laparoskopischen Zugangsweg an Zentren mit entsprechender Expertise nur noch wenige Kontraindikationen wie eine Umgebungsinfiltration bzw. ein Tumorthrombus in der V. cava bzw. V. renalis existieren.

Zunächst hat sich in einigen Zentren Deutschlands, aber vor allem in den USA, die laparoskopische radikale Tumornephrektomie zur Therapie von Nierentumoren im klinischen Stadium I etabliert und als Standardtherapie durchgesetzt. Anfangs vorhandene Zweifel wegen der onkologischen Sicherheit der laparoskopischen Tumornephrektomie hinsichtlich Heilungs- und Rezidivrate (Portmetastasen) konnten durch jüngst

veröffentliche Beiträge mit ausreichend langem Follow-up ausgeräumt werden [33, 34].

Allgemein durchgesetzt hat sich die Extraktion des Organs als Ganzes in einem Bergebeutel. Hier wird z. B. die Frage gestellt, ob die zur Bergung in toto eines Präparates erforderliche akzessorische Laparotomie den Anspruch auf minimale Invasivität konterkariert. Diese Frage, die in der Urologie nur beim Nierenzellkarzinom zum Tragen kommt, hat erstaunlicherweise große Bedeutung erlangt und das eigentliche Hauptthema, das bei der Evaluation der Laparoskopie in der Onkologie die zentrale Rolle spielt, die Portmetastasierung, als bedeutendsten Diskussionspunkt verdrängt. Die Portmetastasierung ist sicherlich als eines der negativsten Kapitel der onkologischen Laparoskopie einzustufen, wobei mittlerweile die wesentlichen Probleme, die dazu führten, erkannt und beseitigt worden sind. Übereinstimmend findet sich aktuell in der Literatur eine Inzidenz von Portmetastasierung, die mit der Inzidenz bei offen operativen Eingriffen identisch ist. Derzeit unterscheidet sich das Vorkommen von Portmetastasen, das zwischen 0,5 % und 1,3 % liegt, nicht von der bekannten Inzidenz von Schnittwundrandmetastasen, die sich zwischen 0,8 % und 1,6 % bewegt. Die Diskussion um die Portmetastasierung dürfte heute demnach so gut wie abgeschlossen sein. Das Problem der Tumorzellverschleppung besteht beim Nierenzellkarzinom praktisch auch deshalb nicht, da der Tumor im Stadium T1–T2 vollständig von der Gerota-Fettkapsel bedeckt ist. Eine mechanische Tumorzellverschleppung durch die Instrumente stellt daher keinen wesentlichen Faktor dar [35–42].

Darüber hinaus ist die Unterbindung der Gefäße als erster Schritt der Operation, ähnlich dem offenen Verfahren, realisiert worden. Eine vermehrte hämatogene Tumorzellaussaat bei der Laparoskopie konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Indikation zur Lymphadenektomie wird kontrovers diskutiert. Technisch ist eine laparoskopische Lymphadenektomie ebenfalls möglich, wird aber nur von wenigen Autoren durchgeführt [43].

In den vorgestellten Publikationen wurden die Ergebnisse der laparoskopischen Nephrektomie mit denen einer offenen Nephrektomie bei marginalen Patienten verglichen. In Übereinstimmung mit den verfügbaren Daten aus der Literatur zeigten die Patienten der Laparoskopiegruppe eindeutige Vorteile bezüglich der operativen Parameter, wie Blutverlust und Transfusionsrate. Im postoperativen Verlauf zeigten sich, unabhängig vom Risikoprofil der Patienten, deutliche Vorteile für die Parameter Analgetikaverbrauch, Kostaufbau, Mobilisation, Krankenhausverweildauer und Rekonvaleszenz in der Laparoskopiegruppe im Vergleich zur offenen Nephrektomiegruppe.

Dieser günstige postoperative Verlauf ist gerade bei marginalen Patienten von entscheidender Bedeutung, weil die „Kraftreserven“ dieser Patienten generell niedriger sind als bei Patienten ohne derartige Risikofaktoren [44].

Die aktuellen europäischen Guidelines von 2007 empfehlen eine laparoskopische Nephrektomie bei T1–T2 und T3a in Zentren mit ausreichender Expertise als Standardtherapie (Grad-B-Empfehlung).

Die Nierentumorexzision ist ein technisch anspruchsvoller laparoskopischer Eingriff, welcher unter der gleichen Indikationsstellung wie die offene Nierentumorexzision (kleiner Tumor, günstige Lokalisation, imperative Indikation) durchgeführt wird. Alle technischen Methoden zur Blutstillung (Hiluskontrolle, Hämostyptika, Argonbeamer, Nahttechniken) sowie zur Protektion der Nierenfunktion (intra-, extrarenale kalte Ischämie) haben auch in der Laparoskopie Einzug gehalten [22, 45–53].

Die bisherigen Ergebnisse zeigen anhand einer ausreichenden Datenlage ein kumulatives tumorfreies Überleben nach drei Jahren bei fast 100 % der operierten Patienten. Operationszeit und Komplikationen, berichtet von spezialisierten Zentren, sind mit den Ergebnissen der offenen Operationen vergleichbar [51, 54–56]. Laparoskopische Verfahren zur lokalen Tumordestruktion, wie Kryoablation oder Mikrowellentherapie, befinden sich noch im experimentellen Stadium mit jedoch zum Teil schon ermutigenden Ergebnissen [52, 57].

Gemäß den aktuellen europäischen Guidelines bleibt der offene Zugang jedoch noch die Stan-

dardtherapie. Die laparoskopische Nierenteilresektion sollte nur in sehr erfahrenen Zentren durchgeführt werden (Grad-C-Empfehlung).

Nierenbeckentumoren

Der goldene Standard bei der Behandlung von Urothelkarzinomen des Nierenbeckens ist die Nephroureterektomie mit Mitnahme einer Blasenmanschette. Diese umfasst die Nephrektomie, Ureterektomie und Exzision des intramuralen Harnleiters einschließlich des Ostiums. Bei höhergradigen und invasiv wachsenden Karzinomen ist damit eine gute lokale Tumorkontrolle zu erreichen [58, 59].

Der diagnostische Wert der Lymphadenektomie ist hoch, der therapeutische lässt sich nicht abschätzen. Die Lymphadenektomie ist besonders bei invasiven Tumoren indiziert, da bereits 10 % der Patienten mit pT1-und pT2-Tumoren eine Lymphknotenmetastasierung aufweisen [60, 61].

Neben der offenen Nephroureterektomie besteht auch die Möglichkeit der laparoskopischen Nephroureterektomie. Dabei erfolgt der Zugang transperitoneal mit Mobilisation des Kolons nach medial. Im Vergleich offener versus laparoskopischer Nephroureterektomien zeigt sich bei der Laparoskopie ein geringerer Analgetikabedarf, eine reduzierte Morbidität und eine kürzere Hospitalisationsdauer sowie der kosmetische Vorteil [62]. Ein kombiniertes Vorgehen mit Anwendung eines Unterbauchmittelschnittes zur Handassistenz bei der endoskopischen Präparation und bei der Entnahme des Präparates ist als Modifikation möglich [63, 64]. Die Exzision des distalen Harnleiters zusammen mit einer Blasenmanschette kann auch über den nach kaudal verlängerten lumbalen Trokarzugang erfolgen.

Andere Möglichkeiten sind die „the pluck procedure“ [65] und die transurethrale Resektion des Ureterostiums [66], die Resektion und die „Intussusception“ [67].

Nebennierentumoren

Bei dem lokal sehr umschriebenen Operationsgebiet der Nebenniere stellt der konventionelle Zugang, ob extra- oder transperitoneal, einen wesentlich größeren Teil des Gesamttraumas dar. In der Absicht einer Minimierung des Operationstraumas führten Gagner et al. 1992 erstmalig bei zwei Patienten eine transabdominale, laparoskopische Adrenalektomie durch [68].

Die Adrenalektomie ist laparoskopisch sicher und mit sehr geringer postoperativer Morbidität durchführbar. Die Indikation ist gegeben bei benignen, malignen, hormonaktiven und -inaktiven Veränderungen mit bislang noch nicht exakt definierter Größe [69, 70]. Ein Durchmesser von 5–8 cm gilt allgemein als Obergrenze laparoskopisch sicher zu entfernender Tumoren [71]. Über die technische Möglichkeit der Entfernung von Nebennierentumoren bis zu 15 cm wurde allerdings auch schon berichtet [72, 73]. Neben dem transperitonealen Zugang wird von wenigen Arbeitsgruppen ein extraperitoneales Vorgehen favorisiert [74]. Zur bilateralen Adrenalektomie wird aber die transperitoneale laparoskopische Technik bevorzugt [75]. Die Vorteile des konventionellen transperitonealen Zugangs liegen in der guten Exposition des Operationssitus, was vor allem bei Nebennierenkarzinomen, Phäochromozytomen oder großen Nebennierentumoren, die einseitig oder bilateral lokalisiert sind, von Bedeutung ist.

Die Laparoskopie bietet den Vorteil, die Nebenniere mit einem deutlich reduzierten Akzesstrauma zu erreichen. Darüberhinaus kann bei guter Sicht und subtilerer Präparationstechnik die Nebenniere exakt von der Umgebung und der Blutversorgung getrennt werden. Mehrere vergleichende Studien konnten die Überlegenheit der Laparoskopie hinsichtlich reduziertem Analgetikabedarf, verkürzter Krankenhausverweildauer und schnellerer Gesamtrekonvaleszenz belegen [76–78].

Aufgrund ihrer Überlegenheit hinsichtlich geringerer Morbidität stellt die laparoskopische Adrenalektomie derzeit die Methode der Wahl für Nebennierentumoren mit einer Größe von 2–7 cm dar [79, 123]. Die Roboter-assistierte Adrenalektomie ist ebenfalls bereits mit gleichwertigen Ergebnissen durchgeführt worden [80].

Harnblasentumoren

Wenn es heutzutage möglich ist, die Prostata laparoskopisch radikal zu entfernen, und das mit hervorragenden onkologischen wie funktionellen Ergebnissen, stellt sich natürlich die Frage, ob auch der komplexeste, onko-urologische Eingriff, die radikale Zystektomie und kontinente Harnableitung, mit dieser minimalinvasiven Technik durchgeführt werden kann. Die eigentliche Herausforderung besteht in der laparoskopisch ausgeführten supravesikalen oder orthotopen Harnableitung.

Die erste laparoskopische Zystektomie bei muskelinvasivem Blasentumor wurde 1993 von De Badajoz durchgeführt [81]. Zwar haben mittlerweile weitere Kliniken über ihre Erfahrungen mit Ileum Conduit [82–84], Neoblase [82, 85, 86] und Sigma-Rectum-Pouch (Mainz II) [87, 88] berichtet, es kann aber bereits festgestellt werden, dass sich die Methode deutlich langsamer verbreitet als die laparoskopische radikale Prostatektomie.

Einige oben genannte Autoren betonen die vollständig intrakorporale Operationstechnik, während andere auf die Vorteile eines kombinierten „laparoskopisch assistierten“ oder „manuell assistierten“ Vorgehens hinweisen.

Es hat sich gezeigt, dass der ablative Teil (pelvine Lymphadenektomie, Zystoprostatektomie, vordere Exenteration) den nunmehr in der laparoskopischen Beckenchirugie erfahrenen Zentren kaum mehr Probleme bereitet. Die Harnableitung hingegen ist auch für solche Zentren nach wie vor schwierig. Zwar konnten inzwischen nahezu alle gängigen Modifikationen der kontinenten Harnableitung sowie das Ileum Conduit erfolgreich realisiert werden. Die langen Operationszeiten und die im Vergleich zur laparoskopischen radikalen Prostatektomie relativ hohen Komplikationsraten dokumentieren jedoch den hohen technischen Schwierigkeitsgrad des Eingriffs. Andere Nachteile dieses laparoskopischen Verfahrens sind die kleinen Fallzahlen, das Fehlen vergleichbarer Studien sowie auch die bis jetzt nicht standardisierte Technik.

Entscheidende Vorteile des laparoskopischen Zugangs sind auch hier die deutlich reduzierte Morbidität mit erstaunlich schneller Rehabilitation der Patienten nach solch einem schweren Eingriff. Dabei spielt sowohl der extrem geringe Blutverlust während der laparoskopischen Zystektomie als auch die deutliche Reduktion des gesamten Wasser- und Elektrolytverlustes (durch das geschlossene Abdomen) mit entsprechender Entlastung des kardiovaskulären Systems eine Rolle.

Das onkologische Ergebnis wird durch die Laparoskopie nicht kompromittiert, wie das 5-Jahres-Follow-up zeigt [89]. Auch das funktionelle Ergebnis ist mit einer kompletten Tag- und Nachtkontinenz hervorragend.

Die radikale Zystektomie mit kontinenter Harnableitung bleibt der komplexeste und schwierigste Eingriff in der Laparoskopie und stellt derzeit die Grenzen des technisch Machbaren dar. Wegen der notwendigen Erfahrung im Umgang mit komplexen laparoskopischen Manövern sollten diese Operationen den Zentren mit entsprechender Expertise vorbehalten bleiben. Auch wegen erheblicher Anschaffungs- und Betriebskosten ist die roboterassistierte Technik heutzutage noch auf wenige große Zentren beschränkt.

Prostatakarzinom

Einen entscheidenden Motivations- und Innovationsschub für die Laparoskopie in der Urologie stellte die Etablierung und Standardisierung der laparoskopischen Prostatektomie innerhalb der letzten Jahre dar. Die Tatsache, dass die radikale Prostatektomie, der häufigste uro-onkologische Eingriff, in das Zentrum des laparoskopischen Interesses gerückt ist, hat zu einem grundlegenden Wandel der Wertigkeit der Laparoskopie in der chirurgischen Therapie urologischer Malignome geführt.

Nachdem von Schuessler et al. 1997 die erste laparoskopische radikale Prostatektomie durchgeführt wurde [90], haben insbesondere französische Arbeitsgruppen seit 1998 diese Methode weiter entwickelt und auch etabliert: Gaston et al. (Bordeaux), Gouillonneau und Vallancien et al. (Montsouris) und Abbou et al. (Creteil) [91–94]. Von Rassweiler et al. [95, 96] wird eine im Vergleich zu den französischen Arbeitsgruppen

modifizierte laparoskopische Technik propagiert, die aszendierende radikale Prostatektomie. Eine weitere Modifikation der laparoskopischen Technik, die die Vorteile der transperitonealen laparoskopischen Prostatektomie mit dem für den Urologen vertrauten extraperitonealen Zugang verbindet, stellt die von Stolzenburg et al. entwickelte endoskopisch extraperitoneale radikale Prostatektomie (EERPE) dar [97–99]. Vor kurzem wurde eine laparoskopische bzw. extraperitonal endoskopische inter- bzw. intrafaszielle Technik beschrieben [100–103].

Neben den schon bekannten Vorteilen der Laparoskopie, d. h. reduzierte Invasivität, reduzierte Morbidität, kürzerer postoperativer stationärer Aufenthalt mit schnellerer Rückkehr zur normalen Aktivität und verbesserter Kosmetik, zeigen sich bei der laparoskopischen Prostatektomie noch andere Vorteile: deutlich verbesserte Visualisierung des Operationsfeldes durch den Lupeneffekt des optischen Systems, signifikant geringerer Blutverlust zusammen mit subtiler Präparationstechnik [104, 105].

Der rekonstruktive Teil mit Bildung der Anastomose zwischen Blasenhals und Urethra gehört wohl zu den anspruchsvollsten Techniken aller laparoskopischen urologischen Operationen. Aufgrund der exzellenten Exposition kann das Ziel einer wasserdichten Anastomose mit 6 bis 10 Anastomosennähten unter Schonung des neurovaskulären Bündels realisiert werden. Diese Vorteile werden bei der zu Beginn des neuen Jahrtausends eingeführten, Roboter-assistierten radikalen Prostatektomie mit dem „da-Vinci"-System noch optimiert. Im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie bietet diese Technik die Vorteile einer dreidimensionalen Sicht des Operationsgebietes, einen Tremorfilter, der das Zittern der menschlichen Hand unterdrückt, eine freie Instrumentenbeweglichkeit von 360 Grad und höhere Präzision.

Anfänglich standen die erfahrenen Operateure der neuen Methode skeptisch gegenüber. Klinische Studien ergaben jedoch, dass bei richtiger Indikationsstellung und mit einem erfahrenen Team genauso gute Operationsergebnisse erzielt werden, wie bei den etablierten „offenen" Operationen. Es wurden darüber hinaus die schon oben genannten Vorteile für die Patienten bei der laparoskopischen Technik nachgewiesen.

Die funktionellen Ergebnisse hinsichtlich Kontinenz und erektiler Funktion sind entsprechend der Literatur, trotz der relativ kurzen Erfahrung mit der laparoskopischen radikalen Prostatektomie, mit den Ergebnissen der retropubischen Operationstechnik vergleichbar [93, 94, 106–112].

Retroperitoneale Lymphadenektomie bei Hodentumoren

Daten aus der Literatur mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von mehr als fünf Jahren bestätigen, dass die Qualität der laparoskopisch-retroperitonealen Lymphadenektomie genauso gut wie die der offenen Operation sind und dass keine Metastasen übersehen wurden.

Es ist bekannt, dass bis zu 30 % aller Hodentumorpatienten im klinischen Stadium I, also bei negativer Bildgebung, trotzdem retroperitoneale Metastasen aufweisen. Nur mit Hilfe der retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA) lässt sich der Lymphknotenstatus im Retroperitoneum exakt erheben. Allerdings wurde die offene RLA wegen ihrer großen Invasivität in den vergangenen Jahren zunehmend von alternativen Strategien, wie dem konservativen Zuwarten unter engmaschiger radiologischer Kontrolle (Surveillance) oder der adjuvanten Chemotherapie ersetzt.

Die Erfahrungen mehrer Autoren haben gezeigt, dass die laparoskopische RLA im klinischen Stadium I eine sinnvolle und heute in spezialisierten Zentren etablierte Alternative darstellt. Die onkologische Sicherheit wird durch den laparoskopischen Zugang zum Dissektionsgebiet nicht nachteilig beeinflusst. Vielmehr wird durch den minimalinvasiven Zugang die Morbidität im Vergleich zum offenen Eingriff erheblich reduziert und die Lebensqualität der Patienten weniger beeinträchtigt. Die Datenlage zeigt, dass die Patienten in jeder Beziehung von der laparoskopischen, retroperitoneoskopischen, sowie Roboter-assistierten laparoskopischen RLA, als einer minimalinvasiven Behandlungsoption des nonseminomatösen Hodentumors im

Stadium I bzw. II profitieren [13, 113–118]. Diese Methode ist auch nach einer Chemotherapie möglich [119].

Laparoskopie in der Kinder-Uro-Onkologie

Die kindliche Anatomie bietet zwar die Vorteile eines meist unberührten Situs und die Möglichkeit einer guten Abgrenzbarkeit von Organstrukturen. Bei der Operation muss aber auch vermehrt mit anatomischen Varianten (Doppelanlagen, gekreuzten Dystopien) gerechnet werden. Der häufigste maligne Nierentumor im Kindesalter, das Nephroblastom, ist meist organüberschreitend und hat ein hohes Risiko der Ruptur während der Dissektion. Zwar beschreiben Duarte et al. [120] in zwei Fällen mit laparoskopischer Entfernung von Wilms-Tumoren nach Chemotherapie erste erfolgreiche Erfahrungen, aber maligne Nierentumoren beim Kind stellen derzeit keine Indikation für eine laparoskopische Vorgehensweise dar. Somit erfolgen die meisten laparoskopischen Nephrektomien bei Kindern im Sinne einer einfachen (nicht radikalen) Nephrektomie. Die laparoskopische Heminephrektomie ist ein anspruchvoller Eingriff aufgrund der häufigen anatomischen Variabilität bei Kindern und bleibt somit Zentren mit großer laparoskopischer Erfahrung vorbehalten. Die meisten laparoskopischen Operationen bei Kindern werden im rekonstruktiven Bereich (z. B. Pyeloplastik, Hodensuche etc.) durchgeführt.

Literatur

1 Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D (1999) Laparoscopy in patients with chronic renal failure. Acta Urol Ital 13: 147–156
2 Matin SF, Gill IS (2002) Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: completely intracorporal technique. J Endourol 16: 335–341
3 Vallancien G, Gupta R, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F (2003) Initial results of salvage laparoscopic radical prostatectomy after radiation failure. J Urol 170: 1838–1840
4 Tsivian A, Sidi AA (2003) Port site metastases in urological laparoscopic surgery. J Urol 169: 1213–1218
5 Fahlenkamp D, Türk I, Fornara P, Rassweiler J (1999) Komplikationen laparoskopischer Eingriffe in der Urologie. Minimal Invasive Chirurgie 1: 37–42
6 McKenna RJ (1997) Clinical aspects of cancer in the elderly. Cancer 74: 2107–2117
7 Bufalari A, Ferri M, Cao P, Cirocchi R, Bisacci R, Moggi L (1996) Surgical care in octogenarians. Br J Surg 83: 1783–1787
8 Klotz HP, Candinas D, Platz A, Horvath A, Dindo D, Schlumpf R, Largiader F (1996) Preoperative risk assessment in elective general surgery. Br J Surg 83: 1788–1791
9 Menke H, John KD, Klein A, Lorenz W, Junginger T (1992) Präoperative Risikoeinschätzung mit der ASA-Klassifikation. Eine prospektive Untersuchung zu Morbidität und Letalität in verschiedenen ASA-Klassen bei 2937 Patienten mit allgemeinchirurgischen Operationen. Chirurg 63: 1029–1034
10 Hogan DB, Ebly EM, Fung TS (1999) Disease, disability,and age in cognitively intact seniors: results from the Canadian study of health and aging. J Gerontol 54A: M77–M82
11 Türk I, Müller W, Kosharsky B, Schnorr D, Loening SA (2000) Lymphknotenstaging und perineale Prostatektomie. Onkologe 6: 113–117
12 Janetscheck G, Hobisch A, Peschel R, Hittmair A, Bartsch G (2000) Laparoscopic retroperitoneal lymphe node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. J Urol 163: 1793–1796
13 Abdel-Aziz KF, Anderson JK, Svatek R, Margulis V, Sagalowsky AI, Cadeddu JA (2006) Laparoscopic and open retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testis tumors. J Endourol 20: 627–631
14 Löning M, Diddens H, Friedrich M, Altgassen C, Diedrich K, Hüttmann G (2006) Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure induziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie: eine Übersicht. Zentralbl Gynäkol 128: 311–317
15 Zaak D, Sroka R, Reich O, Khoder W, Siebels M, Schneede P, Knüchel R, Hofestetter A (2004) Photodynamic diagnosis (PDD) and therapy (PDT) in human prostate cancer by means of 5-ALA-first clinical results. Eur Urol 3: 211
16 Popken G, Wetterauer U, Schultze-Seemann W (1999) Kidney-preserving tumour resection in renal cell carcinoma with photodynamic detection by 5-aminolaevulinic acid: preclinical and preliminary clinical results. BJU Int 83: 578–582
17 Keeley F, Eden C, Tolley D, Joyce A (2007) The British Association of Urological Surgeons: guidelines for training in laparoscopy. BJU Int 100: 379–381
18 Seymour NE (2005) Virtual reality in general surgical training. Eur Surg 37: 298–303

19 Kavoussi LR (2004) Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of longterm oncological outcome. J Urol 172: 871–873
20 Lee BR, Bishoff JT, Janetschek G, Bunyaratevej P, Kamolpronwijit W, Cadeddu JA, Ratchanon S, O Kelley S, Kavoussi LR (1998) A novel method of surgical instruction: international telementoring. World J Urol 16: 367–370
21 Lee BR, Caddedu JA, Janetschek G, Schulam P, Docimo SG, Moore RG, Partin AW, Kavoussi LR (1998). International surgical telementoring: our initial experience. Stud Health Technol Inform 50: 41–47
22 Gill IS, Sung GT, Hsu TH, Meraney AM (2000) Robotic remote laparoscopic nephrectomy and adrenalectomy: the initial experience. J Urol 164: 2082–2085
23 Vögeli TA, Burchardt M, Sulser T, Fornara P, Rassweiler J (2002) Ergebnisse der bundesweiten Datenerhebung über die urologische. Urologe A 41: 120–122
24 Miller K (1996) Laparoskopische Operationen an urologischen Kliniken – Ergebnisse einer Umfrage. Urologe A 35: 223–225
25 McDougall EM, Clayman RV, Elashry OM (1996) Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience. J Urol 155: 1180–1185
26 Corvin S (2006) Laparoskopie in der Urologie. Med Welt 57: 404–407
27 Stoianovici D (2000) Robotic surgery. World J Urol 18: 289–295
28 Federspil PA, Stallkamp J, Plinkert PK (2001) Robotik – Ein Evolutionssprung in der operativen Medizin? Dtsch Ärztebl 98: 2460
29 Binder J, Jones J, Bentas W, Wolfram M, Bräutigam R, Probst M, Kramer W, Jonas D (2002) Roboterunterstützte Laparoskopie in der Urologie. Radikale Prostatektomie und rekonstruktive retroperitoneale Eingriffe. Urologe A 41: 144–149
30 Binder J., Bräutigam R., Jonas D., Bentas W (2004) Robotic surgery in urology: fact or fantasy? BJU Int 94: 1183–1187
31 Albqami N, Janetschek G (2006) Indications and contraindications for the use of laparoscopic surgery for renal cell carcinoma. Nat Clin Pract Urol 3: 32–37
32 Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrun AS (2004) Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 171: 2181–2185
33 Gill IS (2000) Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. Urol Clin North Am 27: 707–719
34 Vallancien G, Cathala N, Cathelineau X, Rozet F (2004) Laparoscopic surgery for renal cancers. Bull Acad Natl Med 188: 39–45
35 Reymond MA, Wittekind C, Jung A, Hohenberger W, Kirchner T, Kockerling F (1997) The incidence of port-site metastases might be reduced. Surg Endosc 11: 902–906
36 Rassweiler J, Fornara P, Weber M, Janetschek G, Fahlenkamp D, Henkel T, Beer M, Stackl W, Boeckmann W, Recker F, Lampel A, Fischer C, Humke U, Miller K (1998) Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopy working group of the German Urologic Association. J Urol 160: 18–21
37 Paolucci V, Schaeff B, Schneider M,Gutt C (1999) Tumor seeding following laparoscopy: international survey. World J Surg 23: 989–995
38 Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J (1998) Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. Dig Surg 15: 124–134
39 Müller JM (1999) Videoendoskopische Chirurgie. Dtsch Ärztebl 96: 1779–1785
40 Fornara P (2002) Portmetastasen: Fakt oder Fiktion? Urologe A 41: 113–119
41 Taari K, Perttila I, Nisen H (2004) Laparoscopic versus open nephrectomy for renal cell carcinoma? Scand J Surg 93: 132–136
42 Wille AH, Tullmann M, Roigas J, Loening SA, Deger S (2006) Laparoscopic partial nephrectomy in renal cell cancer – results and reproducibility by different surgeons in a high volume laparoscopic center. Eur Urol 49: 337–342
43 Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Gotoh M, Kamihira O, Ohshima S (2001) The long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for small renal cell carcinoma. J Urol 165: 1867–1870
44 Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, Jocham D (2001) Nonrandomized comparison of standard open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease. Eur Urol 40: 24–31
45 Desai MM, Gill IS, Kaouk JH Martin SF, Novick AC (2003) Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system. Urology 61: 99–104
46 Dunn MD, Clayman RV (2000) Laparoscopic management of renal cystic disease. World J Urol 18: 272–277
47 Eden C, Gianduzzo T, Chang C, Thiruchelvam N, Jones A (2004) Extraperitoneal laparoscopic pyeloplasty for primary and secondary ureteropelvic junction obstruction. J Urol 172: 2308–2811
48 Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, Jocham D (2000) Why is urological laparoscopy minimally invasive? Eur Urol 37: 241–250
49 Fornara P, Zacharias M, Steinacker M, Doehm C, Jocham D (2003) Laparoskopische vs. offene Nephrektomie: 10-Jahres-Ergebnisse einer nichtrandomisierten Vergleichsstudie an 549 Patienten mit benignen Nierenerkrankungen. Urologe A 42: 197–204

50 Fricke L, Doehn C, Steinhoff, Sack D, Jocham D, Fornara P (1998) Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? Transplantation 65: 1182–1187
51 Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J, Sherief MH, Strzempkowski B, Novick AC (2003) Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol 170: 64–68
52 Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC (2005) Renal cryoablation: outcome at 3 years. J Urol 173: 1903–1907
53 Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M (2004) Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. J Urol 171: 68–71
54 Abukora F, Nambirajan T, Albqami N, Leeb K, Jeschke S, Gschwendtner M, Janetschek G (2005) Laparoscopic nephron sparing surgery: evolution in a decade. Eur Urol 47: 488–493
55 Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, Jarrett TW, Kavoussi LR (2004) Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of longterm oncological outcome. J Urol 172: 871–873
56 Beasley KA, Al Omar M, Shaikh A, Bochinski D, Khakhar A, Izawa JI, Welch RO, Chin JL, Kapoor A, Luke PP (2004) Laparoscopic versus open partial nephrectomy. Urology 64: 458–461
57 Clayman RV (2005) Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for small renal tumors: usefulness and complications. J Urol 174: 1248
58 Lopatkin NA, Martov AG, Ergakov DV, Amelin AV (2002) Papillary tumors of the upper urinary tract: endoscopic methods of diagnosis and treatment. Urologija 4: 3–10
59 El Fettouh HA, Rassweiler JJ, Schulze M, Salomon L, Allan J, Ramakumar S, Jarrett T, Abbou CC, Tolley DA, Kavoussi LR, Gill IS (2002) Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. Eur Urol 42: 447–552
60 Komatsu H, Tanabe N, Kubodera S, Maezawa H, Ueno A (1997) The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 157: 1622–1624
61 Miyake H, Hara I, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S (1998) The significance of lymphadenectomy in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Br J Urol 82: 494–498
62 Goel A, Hemal AK, Gupta NP (2002) Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy and nephroureterectomy and comparison with open surgery. World J Urol 20: 219–223
63 Uozumi J, Fujiyama C, Meiri H, Tsukahara T, Soejima K, Kanou T, Masaki Z (2002) Hand-assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper urinary-tract urothelial tumors. J Endourol 16: 743–747
64 Matsui Y, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Yoshimura K, Terai A, Arai Y (2002) Retroperitoneoscopy-assisted total nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 60: 1010–1015
65 Rassweiler JJ, Henkel TO, Potempa DM, Coptcoat M, Alken P (1993) The technique of transperitoneal laparoscopic nephrectomy, adrenalectomy and nephroureterectomy. Eur Urol 23: 425–430
66 Salomon L, Hoznek A, Cicco A, Gasman D, Chopin DK, Abbou CC (1999) Retroperitoneoscopic nephroureterectomy for renal pelvic tumors with a single iliac incision. J Urol 161: 541–544
67 Dell'Adami G, Breda G (1976) Transurethral or endoscopic ureterectomy. Eur Urol 2: 156–157
68 Gagner M, Lacroix A, Bolté E (1992) Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 327: 1033
69 Pernegger Ch, Keiler A, Deisenhammer C, Mayr R (1993) Laparoskopische Therapie von Nebennierentumoren. Minimal Invasive Chirurgie 3: 82–86
70 Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, Duh QY, Kebebew E (2004) Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. Surgery 136: 1129–1137
71 Meyer G, Schardey HM, Schildberg FW (1995) Die laparoskopische transperitoneale Adrenalektomie. Chirurg 66: 413–418
72 Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, Bolte E, Albala D, Pottvin C, Hamet P, Kuchel O, Querin S, Pomp A (1993) Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. Surgery 114: 1120–1125
73 Indupur RR, Nerli RB, Reddy MN, Siddappa SN, Thakkar R (2007) Laparoscopic adrenalectomy for large pheochromocytoma. BJU Int 100: 1126–1129
74 Heintz A, Junginger T (1994) Die endoskopische, extraperitoneale Adrenalektomie. Chirurg 65: 1140–1142
75 Manger T, Piatek S, Klose S, Kopf D, Kunz D, Lehnert H, Lippert H (1997) Bilaterale laparoskopische transperitoneale Adrenalektomie beim Phäochromozytom. Langenbecks Arch Chir 382: 37–42
76 Suzuki K, Ushiyama T, Fujita K, Kawabe K (1996) Laparoskopische Adrenalektomie: Erfahrungen an 50 Patienten. Urologe A 35: 233–237
77 Janetschek G, Neumann HP (2001) Laparoscopic surgery for pheochromocytoma. Urol Clin North Am 28: 97–105
78 Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM, Gill IS (1999) Laparoscopic adrenalectomy for cancer. Semin Surg Oncol 16: 293–306
79 Guazzoni G, Cestari A, Montorsi F, Bellinzoni P, Centemero A, Naspro R, Salonia A, Rigatti P (2004) Laparoscopic treatment of adrenal diseases: 10 years on. BJU Int 93: 221–227

80 Desai MM, Gill IS, Kaouk JH, Matin SF, Sung GT, Bravo EL (2002) Robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy. Urology 60: 1104–1107
81 De Badajoz ES, Perales JLG, Rosado AR (1993) Laparoscopic cystectomy and ileal conduit. J Endourol 8: 59–62
82 Puppo P, Perchino M, Ricciotti G, Bozzo W, Gallucci M, Carmignani G (1995) Laparoscopically assisted transvaginal radical cystectomy. Eur Urol 27: 80–84
83 Gill IS, Kaouk JH, Meraney AM, Desai MM, Ulchaker JC, Klein EA, Savage SJ, Sung GT (2002) Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience. J Urol 168: 13–18
84 Peterson AC, Lance RS, Ahuja S (2002) Laparoscopic hand assisted radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. J Urol 168: 2103–2105
85 Abdel-Hakim AM, Bassiony F, Abdel Azim MS, Rady I, Mohey T, Habib I, Fathi H (2002) Laparoscopic radical cystectomy with orthotopic neobladder. J Endourol 16: 377–381
86 Chiu W, Radhakrishnan V, Lin CH, Huan SK, Wu MP (2002) Internal bladder retractor for laparoscopic cystectomy in the female patient. J Urol 168: 1479–1481
87 Denewer A, Kotb S, Hussein O, El Maadawy M (1999) Laparoscopic assisted cystectomy and lymphadenectomy for bladder cancer: initial experience. World J Surg 23: 608–611
88 Türk I, Davis JW, Deger S, Winkelmann B, Schönberger B, Schellhammer PF, Loening SA (2002) Laparoskopische radikale Zystektomie mit intrakorporaler Anlage einer kontinenten Harnableitung. Zukunft oder Gegenwart? Urologe A 41: 107–112
89 Haber GP, Gill IS (2007) Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. BJU Int 100: 137–142
90 Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR (1997) Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 50: 854–857
91 Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G (2002) Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. Crit Rev Oncol Hematol 43: 123–133
92 Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G (2002) Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. J Urol 167: 51–56
93 Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G (2003) Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1.000 cases at Montsouris Institute. Urol Oncol 21: 480–481
94 Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G (2003) Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases at Montsouris Institute. J Urol 169: 1261–1266
95 Rassweiler J, Senker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ (2001) Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. J Urol 166: 2101–2108
96 Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T (2003) Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol 169: 1689–1693
97 Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, Konig F, Aedtner B, Dorschner W (2002) The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE) – technique and initial experience. World J Urol 20: 48–55
98 Stolzenburg JU, Truss MC (2003) Technique of laparoscopic (endoscopic) radical prostatectomy. BJU Int 91: 749–757
99 Stolzenburg JU, Do M, Rabenalt R, Pfeiffer H, Horn L, Truss MC, Jonas U, Dorschner W (2003) Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: initial experience after 70 procedures. J Urol 169: 2066–2071
100 Kaul S, Savera A, Badani K (2005) Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. BJU Int 97: 467–472
101 Curto F, Benijts J, Pansadoro A, Barmoshe S, Hoepffner JL, Mugnier C, Piechaud T, Gaston R (2006) Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique. Eur Urol 49: 344–352
102 Stolzenburg JU, Rabenalt R, Tannapfel A, Liatsikos EN (2006) Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Urology 67: 17–21
103 Rassweiler J (2006) Intrafascial nerve-sparing laproscopic radical prostatectomy: do we really preserve relevant nerve-fibres? Eur Urol 49: 955–957
104 Guillonneau B, Vallancien G (2000) Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol 163: 412–428
105 Türk I, Deger S, Winkelmann B, Schonberger B, Loening SA (2001) Laparoscopic radical prostatectomy – technical aspects and experience with 125 cases. Eur Urol 40: 46–53
106 Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Zaki S, Vordos D, Cicco A, Olsson LE, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC (2002) Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. Eur Urol 42: 104–110
107 Omar AM, Townell N (2004) Laparoscopic radical prostatectomy a review of the literature and comparison with open techniques. Prostate Cancer Prostatic Dis 7: 295–301

108 Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G (2006) Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. J Urol 175: 2011–2017
109 Trabulsi EJ, Guillonneau B (2005) Laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 173: 1072–1079
110 Touijer K, Guillonneau B (2006) Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. Eur Urol 49: 625–632
111 Goeman L, Salomon L, La De Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Abbou CC (2006) Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to a prospective evaluation of 550 patients. World J Urol 24: 281–288
112 Hara I, Kawabata G, Tanaka K, Kanomata N, Miyake H, Takenaka A, Fujisawa M (2007) Oncological outcome of laparoscopic prostatectomy. Int J Urol 14: 515–520
113 Lima GC, Kohanim S, Rais-Bahrami S, Kavoussi LR (2005) Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after prior open retroperitoneal lymphadenectomy and chemotherapy. Urology 66: 1319
114 Corvin S, Sturm W, Kucsyk M, Anastasiadis AG, Stenzl A (2005) Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy in the management of low-stage testicular cancer: technique and results. Minim Invasive Ther Allied Technol 14: 52–56
115 Davol P, Sumfest J, Rukstalis D (2006) Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. Urology 67: 199
116 Poulakis V, Skriapas K, de Vries R, Dillenburg W, Ferakis N, Witzsch U, Becht E (2006) Quality of life after laparoscopic and open retroperitoneal lymph node dissection in clinical Stage I nonseminomatous germ cell tumor: a comparison study. Urology 68: 154–160
117 Hamilton RJ, Finelli A (2007) Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ-cell tumors: current status. Urol Clin North Am 34: 159–169
118 Neyer M, Peschel R, Akkad T, Springer B, Berger A, Bartsch G, Steiner H (2007) Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer. J Endourol 21: 180–183
119 Permpongkosol S, Lima GC, Warlick CA, Allaf ME, Varkarakis IM, Bagga HS, Kohanim S, Kavoussi R (2007) Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: evaluation of complications. Urology 69: 361–365
120 Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Giron AM, Filho VO, Arap S (2004) Laparoscopic nephrectomy for wilms tumor after chemotherapy: initial experience. J Urol 172: 1438–1440
121 Efron DT, Bender JS (2001) Laparoscopic surgery in older adults. J Am Geriatr Soc 49: 658–663
122 Hassan I, Sitter H, Schlosser K, Zielke A, Rothmund M, Gerdes B (2004) Laparoskopiesimulator. Abbildung der manuellen Geschicklichkeit in der laparoskopischen Chirurgie. Chirurg 75: 151–156
123 Guazzoni G, Cestari A, Montorsi F, Lanzi R, Rigatti P, Kaouk JH, Gill IS (2001) Current role of laparoscopic adrenalectomy. Eur Urol 40: 8–16

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Tumorschmerztherapie

K. Wagner, V. Krautheim, B. Haberland, A. Beyer

Einleitung

Zur Verbesserung der Lebensqualität tumorerkrankter Patienten ist eine suffiziente Schmerzkontrolle grundlegende Voraussetzung. Die Lebensqualität kann durch weitere Symptome wie Angst sowie allgemeine Krankheitsbegleiterscheinungen, insbesondere bei malignen Erkrankungen in der Urologie häufig auch von Miktionsbeschwerden und sexueller Dysfunktion, zusätzlich negativ beeinflusst werden. Eine Intensivierung von Schmerzen ist meist die Folge, was bei der Erarbeitung und Umsetzung der Behandlungskonzepte berücksichtigt werden muss.

Die Prävalenz von Schmerzen bei Tumorpatienten in der kurativen Phase wird mit 30–50 % angegeben, während sie bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung 70–90 % beträgt [1, 2]. Sowohl im hausärztlichen als auch stationären Bereich besteht jedoch eine erhebliche Unterversorgung, was auf der nach wie vor unzureichenden Umsetzung des sogenannten WHO-Stufenschemas (Abbildung 1) beruht. Dieses Therapiekonzept wurde 1984 von einer Expertenkommission erarbeitet, 1986 von der WHO verabschiedet und wird seitdem weltweit zur Therapie sowohl maligner als auch benigner Schmerzen empfohlen. Prospektive, multinationale Studien ergaben, dass bei 80–90 % der Patienten durch eine medikamentöse Therapie eine befriedigende Schmerzkontrolle erreicht werden kann. Für die verbleibenden 10–20 %, die trotz korrekter Anwendung des WHO-Stufenschemas eine nur unzureichende Schmerzlinderung erfahren, stehen spezielle, erweiterte Maßnahmen (u. a. interventionelle Techniken) zur Verfügung [3]. Diese meist invasiven Maßnahmen zur Analgesie bedürfen spezieller Kenntnisse und sollten in interdisziplinärer Kooperation mit Kollegen einer Schmerzambulanz, Palliativeinheit oder eines Hospizes erfolgen [4].

Schmerzanalyse

Grundsätzlich lassen sich zwei Schmerzformen unterscheiden: *nozizeptiver* und *neuropathischer* Schmerz. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Pathogenese und insbesondere der differierenden Behandlungskonzepte sind die Zuordnung der vom Patienten geschilderten Schmerzsymptomatik und die Untersuchungsergebnisse für das Therapieergebnis von Bedeutung. Beachtet werden muss in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit, dass gleichzeitig sowohl nozizeptive als auch neuropathische Schmerzen beim Patienten vorhanden sein können.

Weitere wichtige Informationen können durch folgende Fragen erhoben werden:

Wo?	Lokalisation und Ausdehnung
Wie?	Qualität und Intensität
Wann?	Zeitlicher Verlauf
Wonach?	Modulierende Faktoren
Warum?	Kausalzusammenhänge

Vervollständigt wird die Schmerzanalyse durch Informationen zu den die Beschwerden begleitenden Symptomen wie z. B. Übelkeit, Obstipation und Unruhe [5]. Da auch psychische Faktoren das subjektive Schmerzempfinden von Tumorpatienten beeinflussen, kann durch eine Berücksichtigung der auslösenden oder die

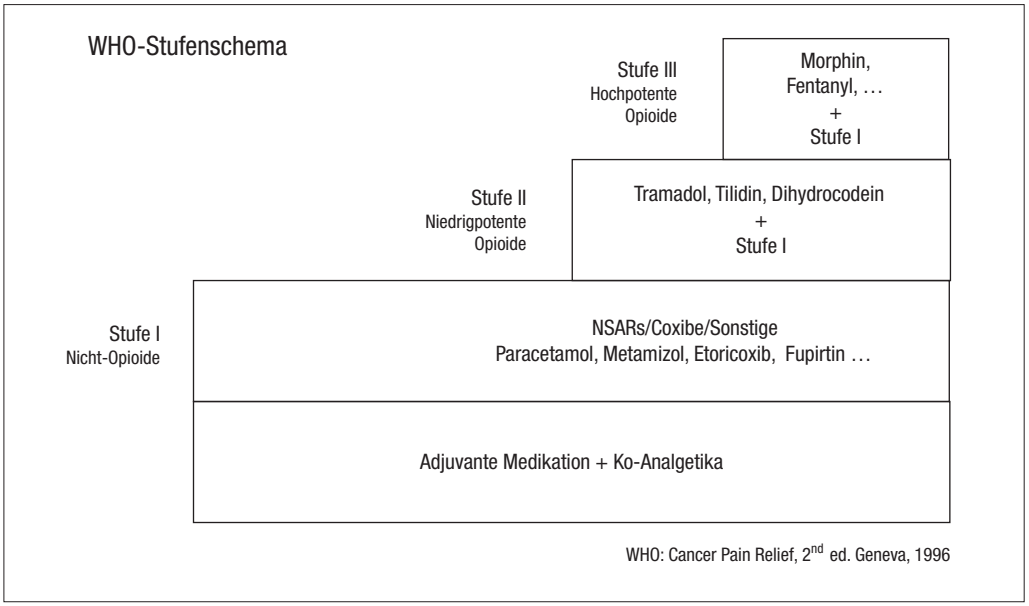


Abbildung 1. WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie.

Beschwerden unterhaltenden Faktoren eine Schmerzverbesserung erzielt werden. Durch Zuwendung und ausreichende Zeit der betreuenden Personen, Verständnis für die Situation, Abbau von Ängsten, Hilfestellung bei der Lösung von belastenden Problemen, Linderung von Begleitsymptomen [6] usw. können diese, die Schmerzschwelle negativ modulierenden Faktoren günstig beeinflusst werden. Eine zusätzliche Therapie mit Antidepressiva oder Anxiolytika ist hilfreich, kann jedoch die menschliche Zuwendung nicht ersetzen [7].

Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptive Schmerzen werden durch direkte Aktivierung von Schmerzrezeptoren hervorgerufen. Sie werden als somatischer Schmerz bezeichnet, wenn die Schadensmeldungen aus Körperstrukturen wie Knochen, Gelenken, Muskeln stammen, und als viszeraler Schmerz, wenn afferente nozizeptive Impulse ihren Ursprung in den Eingeweiden haben.

Tumor- bzw. Metastasenwachstum, aber auch nekrotische oder autolytische Prozesse, verursachen typische nozizeptive Schmerzen. Häufig ist eine umgebende Entzündungsreaktion maßgeblich beteiligt. Pathophysiologisch wirken verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. Bradykinin) und Gewebesubstanzen (z. B. Prostaglandine) erregend und sensibilisierend auf die Nozizeptoren bzw. fördernd auf weiterleitende Synapsen. Schmerzquellen in diesem Sinne können Haut und Schleimhäute, Knochen, Gelenke, Bänder, Muskeln, Lymphknoten, innere Organe bzw. entzündlich veränderte und/oder ischämische Bezirke derselben sein.

Periost- und Knochenschmerzen sind charakteristische Nozizeptorschmerzen mit dumpfem, bohrendem, tief liegendem, meist gut lokalisierbarem Charakter, die sich häufig bei Bewegung verstärken. Sie entstehen durch direkte Irritation von peripheren Schmerzrezeptoren. Diese Irritation kann durch lokalen Druck des Tumors oder durch vom Tumor freigesetzte Schmerzmediatoren (Prostaglandine) verursacht werden. Weichteilschmerzen durch Infiltration von Skelettmuskulatur und Bindegewebe verursachen meist dumpfe, bohrende, kontinuierliche Schmerzen mit diffuser Lokalisation, die unabhängig von Bewegung auftreten. Weichteil-

schmerzen sind Nozizeptorschmerzen mit den gleichen auslösenden Mechanismen wie bei Periost- und Knochenschmerzen.

Viszerale Schmerzen entstehen durch Kompression, Kapseldehnung, Entzündung und Ulzeration der hohlen und soliden inneren Organe und verursachen dumpfe, tief liegende, schlecht lokalisierbare, bei Bauchhohlorganen oft kolikartige Schmerzen. Eine Übertragung in entsprechende Dermatome (Head'sche Zonen) ist möglich und hilft bei der Organzuordnung.

Neuropathischer Schmerz

Neuropathische Schmerzen entstehen durch Schädigung des Nervensystems selbst. Zugrunde liegende Ursachen sind entzündliche, toxische oder mechanisch-traumatische Schädigungen von peripheren Nerven oder des zentralen Nervensystems. Stark vereinfacht kann es entweder zur Genese von ektopen neuronalen Erregungen im Bereich der afferenten Fasern (z. B. in Neurinomen) oder Hinterwurzelganglienzellen kommen oder zur sogenannten Deafferenzierung, wenn Nervenfasern zugrunde gehen. Dies resultiert auf spinaler Ebene in einer Übererregbarkeit der Hinterhornneurone und letztlich in veränderten Projektionsgebieten im Gehirn. Die Kenntnisse zur Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Genese und Aufrechterhaltung von Nervenschmerzen sind derzeit noch lückenhaft und werden intensiv erforscht.

Typische neuropathische Schmerzen entstehen bei urologischen Tumorpatienten durch eine Infiltration des lumbosakralen Plexus oder therapieassoziiert durch operative oder radiogene Plexusschädigung [8]. Sie treten entweder in Form von neuralgieformen Schmerzattacken mit einschießender Komponente oder als kausalgieforme Dauerschmerzen mit brennendem Charakter auf. Begleitet werden sie entweder von Hyper- und/oder Dysästhesie (Plus-Symptomatik) oder von Hyp- oder Anästhesie (Minus-Symptomatik) im schmerzhaften Areal. Die korrekte Schmerzanalyse hilft bei der pathogenetischen Zuordnung der Schmerzsymptomatik, da neuropathische Schmerzen oftmals schlecht oder nicht auf die sogenannten „konventionellen" Analgetika wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Opioide ansprechen. Hier sollten primär Antidepressiva und/oder Antikonvulsiva zur Anwendung kommen. Therapieversuche durch Kombination dieser Substanzklassen mit Opioiden sind gerechtfertigt und sollten grundsätzlich erfolgen. Meist stellt sich ein Ansprechen der Therapie erst nach mehreren Tagen ein, worüber der Patient informiert werden muss. Ein vorsichtiges Titrieren der Substanzen hilft, die Patientencompliance durch größtmögliche Minimierung von Nebenwirkungen zu erhalten.

Schmerzmessung

Schmerz ist ein gefühltes und erlebtes subjektives Sinneserlebnis, das sich aus einer sensorisch-diskriminativen, einer kognitiv-motivationalen und einer emotional-affektiven Komponente zusammensetzt. Entsprechend werden die afferenten nozizeptiven Signale in den korrespondierenden Hirnarealen verarbeitet (Schmerzmatrix). Trotz der Komplexität des Phänomens „Schmerz" ist eine Messung seiner Intensität für die Behandlung des Patienten hinreichend möglich und hat sich in der Praxis bewährt. Verschiedene Schmerzmesssysteme stehen zur Verfügung. Auf der sogenannten visuellen Analogskala (VAS) markiert der Patient auf einem 10 cm langen Strich seine aktuell empfundene Schmerzstärke. Dabei gilt: „0 = kein Schmerz" und „10 = stärkster vorstellbarer Schmerz". Bei der numerischen Ratingskala (NRS) ordnet der Patient der Schmerzintensität eine Zahl zwischen 0 und 10 zu. Die verbale Ratingskala (VRS) bzw. Begriffskala weist die empfundene Schmerzintensität vorformulierten Begriffen zu (kein Schmerz, leichter Schmerz, mäßiger Schmerz, starker Schmerz, sehr starker Schmerz, stärkster vorstellbarer Schmerz).

Die Schmerzstärke sollte regelmäßig erfragt und protokolliert werden, was durch Führen eines sogenannten Schmerztagebuches bei ambulanten Patienten oder bei stationären Patienten durch Dokumentation in der Pflegekurve geschieht. So können Veränderungen im Schmerzverlauf erkannt und die Qualität der Schmerzkontrolle sowie die Notwendigkeit zur Dosisanpassung der Schmerzmedikation beurteilt werden.

Um eine adäquate Schmerztherapie einleiten zu können, ist eine ausführliche Anamneseerhebung unabdingbar. Diese ist meist zeitintensiv, jedoch für den Erfolg der Therapie unverzichtbar. Neben der Abfrage von schmerzassoziierten „unangenehmen" Symptomen (z. B. Übelkeit, Obstipation, starkes Schwitzen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Atemnot) sollten etwaige Ängste, Sorgen und Befürchtungen des Patienten im Gespräch Raum finden. Die körperliche Untersuchung mit einer orientierenden neurologischen Befunderhebung zur Erfassung sensomotorischer Veränderungen vervollständigt das zur Beurteilung einer Schmerzerkrankung notwendige Gesamtbild.

Begleitende supportive / palliative Therapie

Bei Tumorpatienten, die einem kurativen Behandlungsansatz nicht (mehr) zugänglich sind, sollte in enger Absprache mit dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen das Therapieregime modifiziert werden.

Oberste Priorität hat dann nicht mehr eine Lebensverlängerung um jeden Preis, sondern die Lebensqualität des Patienten und seiner Familie. Um eine optimale Schmerzlinderung und Symptomkontrolle zu bewirken, hat sich die interdisziplinäre Zusammenarbeit bewährt. Schmerzlinderung und Symptomkontrolle sind die wichtigsten Ziele; alle Maßnahme müssen dahingehend überprüft und gegebenenfalls abgeändert werden [9]. Zum Einsatz kommen neben medikamentöser Therapie, palliativer Bestrahlung, enossaler Radionuklidtherapie, palliativer Chemotherapie und interventionellen Verfahren (z. B. intrathekale und peridurale Katheterverfahren, Zöliakusblockade) auch Physiotherapie und Verfahren der physikalischen Medizin (z. B. Lymphdrainage). Ein wesentlicher Baustein der supportiven bzw. palliativen Therapie ist darüber hinaus das Angebot und die Bereitstellung einer psychosozial unterstützenden Betreuung (Psycho-Onkologie, Seelsorge) des Patienten und seiner Angehörigen.

Therapie mit Analgetika

Ausgehend von den Erfahrungen der Hospiz- und Palliativstationen im angelsächsischen Raum erstellte die WHO 1986 die ersten Richtlinien zur Tumorschmerztherapie, die 1988 ins Deutsche übersetzt wurden [10]. Die WHO-Richtlinien wurden weltweit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft und bestätigt. In Deutschland wurde diese Untersuchung von Grond und Zech an Patienten der Palliativstation der Universität Köln durchgeführt [11].

WHO-Richtlinien der systemischen Tumorschmerztherapie

Zeitschema zur Einnahme der Substanzen

Die Einnahme von Analgetika erfolgt zu festgelegten Zeitpunkten in regelmäßigen Zeitabständen gemäß ihrer individuellen Wirkdauer und Halbwertszeit. Ziel ist die kontinuierliche Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutspiegels.

Beispiel: Die Wirkdauer von Metamizol beträgt 4–6 Stunden, eine entsprechende Einnahmeverordnung könnte demzufolge aussehen wie folgt:
Novalgin® 20 gtt (= 500 mg)
1-1-1-1 (6 stdl.)

Stufenschema zur Verordnung (Abbildung 1)

Die Analgetika werden nach einem Stufenplan (WHO-Stufenschema) verordnet. Die erste Stufe sieht die Gabe eines Nicht-Opioid-Analgetikums vor. Bestehen trotz korrekter Dosierung und Applikationsintervall weiterhin Schmerzen, wird zusätzlich ein niedrigpotentes („schwaches") Opioid verordnet. Ist hierunter keine zufriedenstellende Analgesie zu erzielen, wird das niedrigpotente Opioid durch ein hochpotentes („starkes") Opioid ersetzt unter Beibehaltung des Nicht-Opioid-Analgetikums.

Verabreichungsweg der Pharmaka

Die Verabreichung sollte so wenig invasiv wie möglich erfolgen; die orale Opioidmedikation stellt den Goldstandard in der Tumorschmerztherapie dar [11].

Dosierung und Formulierung der Substanzen

Grundsätzlich kann zu Beginn einer Analgetikabehandlung zur Bestimmung der benötigten Gesamtmenge mit schnell wirksamen, d. h. nichtretardierten Darreichungsformen „titriert" werden (sogenannte Dosisfindung). Wurde eine zufriedenstellende Tagesdosis der einzelnen Substanzen ermittelt, sollte auf Retardpräparate gewechselt werden. Die schnell wirksame Präparation dient in der Folge als so genannte Bedarfsmedikation zur Therapie von Schmerzspitzen.

Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation („Rescue"-Medikation) sollte etwa 1/6 des Tagesgesamtbedarfs betragen und dem Patienten zusätzlich zum Grundbedarf zur Therapie etwaiger Schmerzspitzen zur Verfügung stehen. Die Gesamtdosis der Bedarfsmedikation sollte etwa 50 % des Grundbedarfs betragen.

Beispiel:

Grundbedarf: MST® 60 mg ret. 1-1-1 (8 stdl.)

Bedarfsmedikation: Sevredol® 30 mg, bei Bedarf bis 3–4 x/pro Tag

WHO-Stufenschema

WHO-Stufe I: Gabe eines Nicht-Opioid-Analgetikums bei leichten bis mäßigen Schmerzen (Tabelle 1)

Hierzu werden die sauren und nicht-sauren Analgetika, die Coxibe, aber auch Flupirtin gezählt [12]. Da es keine verbindlich anerkannte, gemeinsame Nomenklatur für diese pharmakologisch uneinheitliche Gruppe gibt, werden diese Substanzen gemäß dem ursprünglichen Vorschlag der WHO als „Nicht-Opioide" bezeichnet. Diese sind, wie jede andere Medikamentengabe, unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen (z. B. Ulkus, Gerinnungsstörung, Nieren- und Herzinsuffizienz, Hepatopathie) und möglicher Wechselwirkungen mit einer eventuell vorbestehenden Medikation zu verordnen. Die gleichzeitige Gabe von zwei nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR/NSAID) sollte grundsätzlich unterbleiben, u. a. auch aufgrund der Toxizitätssteigerung.

Unterschiedliche Wirkungsschwerpunkte der einzelnen Substanzen lassen einen differenzierten Einsatz gemäß der zugrunde liegenden Schmerzanalyse zu: Aufgrund ihrer hohen antinozizeptiven Wirksamkeit sowie ihrer geringen „zentralen" Nebenwirkungen fungieren die Nicht-Opioide als Basistherapeutika (Stufe I). Die antiinflammatorisch wirkenden Säurederivate sind bei Tumorschmerzen aufgrund ihres Wirkmechanismus mit Hemmung des Enzyms

Tabelle 1. Nicht-Opioid-Analgetika (WHO Stufe I).

Substanz	Präparat	Dosierung / Intervall
„Saure" antipyretische Analgetika		
Diclofenac	z. B. Voltaren®	25–75 mg / 12 stdl.
Ibuprofen	z. B. Aktren®	200–600 mg / 6 stdl.
Dexibuprofen	z. B. Deltaran®	200–400 mg / 8–12 stdl.
„Nicht-saure" antipyretische Analgetika		
Paracetamol	z. B. Benuron®	500–1000 mg / 6–8 stdl.
Metamizol	z. B. Novalgin®	500–1000 mg / 6–8 stdl.
Selektive COX-2-Inhibitoren		
Etoricoxib	Arcoxia®	60–120 mg / 24 stdl.
Celecoxib	z. B. Celebrex®	100–200 mg / 12 stdl.
Sonstige Substanzen		
Flupirtin	z. B. Katadolon®	100 mg / 6–8 stdl.

Cyclooxigenase und konsekutiver Prostagladinsynthesehemmung hervorragend antinozizeptiv wirksam. Bei Knochenschmerzen sind sie Mittel der ersten Wahl und hoch effektiv. Limitiert wird ihr Einsatz u. a. durch mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen.

Paracetamol und Metamizol verfügen über keine nennenswerte periphere antiphlogistische Wirkung und sind daher gastrointestinal besser verträglich. Metamizol ist darüber hinaus das Medikament der Wahl bei viszeralen Schmerzen mit spastischer Komponente oder bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Eine Weiterentwicklung der NSAR sind die sogenannten selektiven Cyclooxigenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren), Substanzen mit selektiver Hemmung eines der Isoenzyme der Cyclooxigenase. Die Cyclooxigenase-2 katalysiert die Entstehung von Prostaglandinen mit proinflammatorischer Wirkung, wie sie bei Entzündungsvorgängen gebildet werden. Durch ihre selektive Hemmung wird die Funktion der Cyclooxigenase-1, die u. a. für die Protektion der Magenschleimhaut und die Regulation der Nierendurchblutung eine wichtige Rolle spielt, nicht beeinflusst. Die selektiven COX-2-Inhibitoren stellen daher bezüglich ihrer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit eine Alternative zu den unselektiven NSAR dar. Mit einer erweiterten Zulassung auch für das Indikationsgebiet Tumorschmerz ist in naher Zukunft zu rechnen.

Die Anwendung von NSAR sollte grundsätzlich unter „Magenschutztherapie“ erfolgen [13]. Tumorpatienten weisen unabhängig von einer Ulkusanamnese mehrere Risikofaktoren zur Entstehung einer NSAR-assoziierten-Gastropathie auf: hochdosierte NSAR-Therapie, lange Therapiedauer, schwere Komorbidität (Tumorerkrankung) und eventuelle Notwendigkeit einer Kortikosteroidtherapie.

Zur Prophylaxe und Therapie von Schleimhautläsionen im Magen sollte ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) verabreicht werden. Diese wirken nachweislich potenter als Antazida vom H2-Blocker-Typ. Die Wirksamkeit anderer Protektiva wie Sucralfat ist nicht ausreichend belegt. Auch das synthetische Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol zeigte beim Vergleich mit PPI bei höheren Kosten keine Vorteile in der Wirksamkeit. In der Tumorschmerztherapie könnte Misoprostol aufgrund seiner oftmals auftretenden Nebenwirkung Diarrhoe bei Patienten mit behandlungsbedürftiger Obstipation nutzbringend eingesetzt werden.

Reicht die analgetische Potenz einer Stufe-I-Medikation nicht aus oder treten nicht tolerable Nebenwirkungen auf, sollte die Stufe-I-Medikation unverzüglich mit einem Opioid kombiniert werden.

WHO-Stufe II: Kombination eines Nicht-Opioid-Analgetikums mit einem „niedrigpotenten“ Opioid bei mittelgradigen bis mäßigen Schmerzen (Tabelle 2)

Opioide entfalten ihre charakteristischen Wirkungen durch Bindung an spezifische Opioid-Rezeptoren. Dabei werden pharmakologisch mindestens drei Rezeptor-Subtypen unterschieden, die mit griechischen Buchstaben als μ-, δ- und κ-Rezeptoren benannt wurden. Für die Schmerztherapie sind bei der oralen und parenteralen Opioidgabe die Bindungsaffinität am Rezeptor, sowie die Auslösung einer sogenannten „intrinsischen“ Rezeptoraktivität an den μ- und κ-Rezeptoren entscheidend. Intrinsische Rezeptoraktivität bezeichnet die Fähigkeit eines Opioids, eine Konformationsänderung des Rezeptors herbeizuführen, die z. B. zur Öffnung eines Ionenkanals führt. Substanzen mit hoher Bindungsaffinität (Rezeptorbindungsfähigkeit) und starker intrinsischer Aktivität werden als Agonisten, Substanzen mit gleichfalls hoher Af-

Tabelle 2. Niedrigpotente Opioide (WHO-Stufe II).

Substanz	Präparat	Dosierung / Intervall
Dihydrocodein ret.	z. B. DHC®	60–120 mg / 8–12 stdl.
Tramadol ret.	z. B. Tramal®	50–200 mg / 8–12 stdl.
Tilidin + Naloxon ret.	z. B. Valoron N®	50+4 – 200+16 mg / 8–12 stdl.

finität und geringer oder fehlender intrinsischer Aktivität als Antagonisten bezeichnet. Niedrigpotente Opioide haben demzufolge eine mittelstarke intrinsische Aktivität.

Obwohl die Substanzen der WHO-Stufe II als niedrigpotente („schwache") Opioide bezeichnet werden, können diese, insbesondere in der Kombination mit Substanzen der WHO-Stufe I, beachtliche Schmerzlinderungen erzielen. Dies, sowie die Tatsache, dass diese Substanzklasse nicht der Betäubungsmittel-Verschreibungsordnung unterliegt, erklärt ihre weite Verbreitung und häufige Verwendung.

Der Einsatz der WHO-Stufe-II-Substanzen ist jedoch limitiert. Bei Überschreiten einer für jedes Opioid der Stufe II individuellen Höchstdosis ist eine weitere Steigerung der Analgesie nicht zu erzielen, vielmehr treten hierunter nur noch vermehrt Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel) auf. Ein Wechsel in die Gruppe der hochpotenten („starken") Opioide der Stufe III wird bei diesen Patienten notwendig und ist zur zufriedenstellenden Schmerzreduktion unabdingbar. Beachtet werden muss, dass eine Kombination der Präparate der Stufe II untereinander bzw. mit den Substanzen der Stufe III prinzipiell ohne Vorteil ist und unterlassen werden muss.

Im Hinblick auf die Relation von klinisch erwünschter analgetischer Wirkung und unerwünschten Nebenwirkungen sind sehr große individuelle Unterschiede zu verzeichnen, so dass ein systematisches Austesten der Substanzen (nacheinander!) sinnvoll sein kann (sogenannte Opioidrotation). Angaben zum Zeitpunkt der Durchführung einer Opioidrotation unterscheiden sich erheblich. Es kann empfohlen werden, nach etwa 10 Tagen einen Behandlungsversuch mit einem alternativen Opioid durchzuführen [14].

Fixe Wirkstoffkombinationspräparate aus einer Substanz der Stufe I und Stufe II, z. B. Paracetamol mit Codein (Talvosilen®) oder Diclofenac und Codein (Combaren®), können in einer stabilen Dauerschmerzsituation ein ausreichend gutes Wirkprofil ergeben. Die Tagesmaximaldosen der einzelnen Wirkstoffkomponenten sind jedoch zu beachten. Im Zweifelsfall sollten die Monopräparate der jeweiligen Stufe miteinander kombiniert werden, um deren Dosierung getrennt voneinander verändern zu können.

WHO-Stufe III: Kombination eines Nicht-Opioid-Analgetikums mit einem „hochpotenten" Opioid bei starken Schmerzen (Tabelle 3)

Gemäß den WHO-Empfehlungen erfolgt der Austausch des zuvor eingesetzten, meist bis zur Maximaldosis auftitrierten niedrigpotenten Opioids durch ein hochpotentes Opioid. Die Präparate der WHO-Stufe III unterliegen ohne Ausnahme der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (Information und Bezug über

Tabelle 3. Hochpotente Opioide (WHO-Stufe III).

Substanz	Präparat	Dosierung / Intervall
Morphin	z. B. Sevredol® z. B. MST®	10–20 mg / 4 stdl. 10–100 mg ret. / 8–12 stdl.
Hydromorphon	Palladon® Palladon retard® Jurnista®	1,3–2,6 mg / 4 stdl. 4–24 mg ret. / 12 stdl. 8–64 mg ret. / 24 stdl.
Oxycodon Oxycodon + Naloxon	z. B. Oxygesic® Targin®	10–80 mg / 8–12 stdl. 10+5 – 20+10 mg / 8–12 stdl.
L-Methadon	L-Polamidon®	10 mg / 6–12 h
Buprenorphin	z. B. Temgesic® Norspan® (Pflaster) Transtec Pro® (Pflaster)	0,2–0,4 mg / 6-8 stdl. 5–20 µg / h Wechsel alle 7 d 35–70 µg / h Wechsel alle 96 h
Fentanyl	z. B. Actiq® Durogesic® (Pflaster)	200–1600 µg / 4–6 stdl. 12–100 µg / h , Wechsel alle 72 h

Bundesopiumstelle [15]) und bedürfen besonderer Regularien.

Die Analgesie wird durch eine agonistische Wirkung (z. B. Morphin, Levomethadon) oder eine gemischt agonistisch und antagonistische Wirkung (z. B. Buprenorphin) an den Opioidrezeptoren erreicht. Diese Unterscheidung in gemischt agonistisch und antagonistisch wirksame Substanzen ist klinisch bedeutsam, da eine Kombination von Buprenorphin mit hochpotenten reinen Agonisten lange Zeit als nicht sinnvoll galt. Der postulierte sogenannte „Ceiling-Effekt", d. h. dass mit einer Dosissteigerung ab einer gewissen Substanzmenge keine weitere Zunahme des analgetischen Effekts zu erzielen ist, konnte für Buprenorphin im Tierexperiment jedoch nur für extrem hohe Dosen nachgewiesen werden. In therapeutischen Dosen bis 10 mg/d verhält sich die Substanz hingegen wie ein reiner μ-Agonist [16]. Falls der analgetische Effekt nicht durch Nebenwirkungen limitiert wird, gibt es bei den reinen hochpotenten Agonisten prinzipiell keine Dosishöchstgrenze.

Äquivalenzfaktor und Bioverfügbarkeit von Opioiden

Eine notwendige Dosissteigerung (Wechsel von WHO-Stufe II auf Stufe III) oder auch der Wechsel eines Präparates innerhalb der Stufen II und III erfordert die Kenntnis und Anwendung des sogenannten „Äquivalenzfaktors". Die spezifische Wirkstärke von Morphin wurde dabei willkürlich mit „Eins" festgesetzt.

Als Faustregel gilt, dass alle niedrigpotenten Opioide ein Zehntel der Potenz von Morphin aufweisen. Dies bedeutet, dass bei Wechsel von Stufe II auf Stufe III ein Zehntel der Milligrammdosis des vorher verabreichten niedrigpotenten Opioids verabreicht werden muss, um den gleichen analgetischen Effekt zu erzielen.

Das folgende Beispiel erläutert dies anhand einer Umstellung einer oralen Tramadol-Medikation auf eine Therapie mit oralem Morphin. Notwendig hierfür ist die Kenntnis des Äquivalenzfaktors von Tramadol und Morphin (1 : 10).

Beispiel: Tramadol 600 mg oral/d =
Morphin 60 mg oral/d

Die *Bioverfügbarkeit* für die einzelnen Substanzen ist unterschiedlich bei oraler, parenteraler und der selten notwendig werdenden peridduralen bzw. intrathekalen Applikation. Dies bedingt unterschiedliche Äquivalenzfaktoren, die daher sowohl von der jeweiligen Substanz als auch von der Art der Zufuhr bestimmt werden.

Für Morphin gilt die Faustregel, dass nur ein Drittel des oral applizierten Morphins parenteral wirksam wird. Ursache ist der ausgeprägte „first pass"-Effekt von Morphin durch Inaktivierung in der Leber. Bei Umrechnung einer oralen auf eine parenterale Dosis oder vice versa ist dies zu beachten. Bei einem Äquivalenzfaktor von intravenösem Morphin zu oralem Morphin von 3 : 1 ergibt sich daher bei Umstellung:

Beispiel: Morphin 40 mg i.v./d =
Morphin 120 mg oral/d

Die errechnete orale Morphin-Tagesgesamtmenge muss im Weiteren aufgrund der durchschnittlichen Wirkdauer von oralem retardierten Morphin (z. B. MST®) von 8–12 Stunden auf zwei bis drei Einzeldosen aufgeteilt werden (z. B. MST® 60 mg 1-0-1).

Aus Sicherheitsgründen ist zu überlegen, nur einen Teil, z. B. 50 % der berechneten Dosis zu erlauben, z. B. ≈ 60 mg Morphin pro Tag (MST® 20 mg 1-1-1). Als Bedarfsmedikation wird 1/6 der Tagesdosis erlaubt: z. B. Sevredol® 10 mg alle 2–4 Stunden.

Opioid-Dosisfindung

Oral verabreichtes Morphin ist, mit Ausnahme von Patienten mit manifester Niereninsuffizienz, Mittel der ersten Wahl. Aufgrund der verschiedenen zur Verfügung stehenden Formulierungen (retardierte/unretardierte Tabletten, Trinklösungen, Suppositorien, Injektionslösungen) und hieraus resultierenden vielfältigen Applikationsformen gestaltet sich die Ermittlung der benötigten Dosis (sogenannte Dosisfindung) in der Regel unproblematisch. Prinzipiell ist zu unterscheiden zwischen Darreichungsformen mit schnellem Wirkungseintritt, jedoch kurzer Wirkdauer und Retardpräparaten, die durch einen langsameren Wirkbeginn, jedoch langer Wirkdauer gekennzeichnet sind. Darreichungsformen mit schnel-

lem Wirkungseintritt und entsprechend kurzer Wirkdauer (etwa 4 Stunden) sind Morphinlösung (z. B. Morphin Merck® 2 %, Oramorph®), Morphinzäpfchen (z. B. MSR®), schnell freisetzende Morphintabletten (z. B. Sevredol®) sowie parenterales Morphin (z. B. MSI®). Morphindarreichungen mit schnellem Wirkungseintritt eignen sich besonders gut für die Einstellungsphase zur Ermittlung der benötigten Gesamtmenge. Dem Patienten werden dabei kurzwirksame Präparate in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt und die zur adäquaten Analgesie erforderliche Substanzmenge über einen Zeitraum von einem Tag protokolliert. Ist die notwendige Tagesgesamtdosis gefunden, wird auf Morphin-Retardtabletten gewechselt:

Beispiel: Ermittelter Tagesgesamtbedarf:
Morphin Merck® Tropfen 2 %
(16 gtt = 1 ml = 20 mg):
96 gtt = 6 ml = 120 mg
Entsprechende Retard-Medikation:
MST® 60 mg 1-0-1

Die ermittelte Dosis wird unter Berücksichtigung der Wirkdauer der zur Verfügung stehenden Retardpräparate (z. B. MST® 8–12 stdl., MST Continus® 24 stdl.) auf den Tag verteilt. Bei Vorliegen von Schluckstörungen können auflösbare retardierte Formulierungen eingesetzt werden (z. B. MST Retard-Granulat®). Alternativ können die in der Retard-Kapsel (z. B. Capros®, MST®) enthaltenen Pellets mit Flüssigkeit oder halbfester Nahrung bzw. über PEG-Sonden verabreicht werden.

Die zusätzliche Bedarfsmedikation („Rescue"-Medikation) sollte, wie bereits erläutert, etwa 1/6 des Tagesgesamtbedarfs betragen. Im oben genannten Beispiel entspricht dies einer Sevredol®-Tablette von 20 mg oder 16 Tropfen einer 2%igen Morphinlösung. Benötigte der Patient wiederholt die mögliche Bedarfsmedikation (z. B. Sevredol® 20 mg 3 x pro Tag), muss der Grundbedarf an retardiertem Morphin entsprechend erhöht werden. Im Laufe einer progredienten Tumorerkrankung sind über diesen Weg laufend Dosisanpassungen möglich und erforderlich, um eine suffiziente Schmerzkontrolle aufrechtzuerhalten.

Hydromorphon (Palladon®, Jurnista®), Oxycodon (Oxygesic®, Targin®), Levomethadon (L-Polamidon®) sowie Buprenorphin (Temgesic®, TranstecPro® TTS, Norspan® TTS) und Fentanyl (Durogesic® TTS, Matrifen® TTS, Actiq®) stehen als Alternativpräparate zur Verfügung. Die Darreichungsformen der verschiedenen hochpotenten Opioide erstrecken sich von Tropfen, Ampullen, Sublingual-Tabletten oder transmukosalen Systemen bis hin zu Pflastern in Form von transdermalen Transportsystemen. Keines der genannten Opioide ist jedoch in vergleichbar vielen unterschiedlichen Applikationsformen wie Morphin verfügbar.

Opioid-Applikationswege

Die orale Opioidmedikation stellt den Goldstandard in der Tumorschmerztherapie dar. Ist dieser Applikationsweg nicht möglich, stehen die nachfolgend genannten alternativen Möglichkeiten zur Verfügung [11].

Enterale Sonden

Sofern zur Ernährung und Flüssigkeitszufuhr eine enterale Sonde (Magensonde oder PEG) vorhanden ist, kann diese für die Schmerztherapie genutzt werden. Auch hier sollten zur Abdeckung des Basalbedarfs grundsätzlich sondengängige Retardpräparate (z. B. MST®-Retard-Granulat) verwendet werden. Als Bedarfsmedikation eignen sich z. B. Morphin-Lösung (z. B. Oramorph®) oder MSR®-Suppositorien. Alternativ dürfen schnell freisetzende Präparate (z. B. Sevredol®) zermörsert und aufgelöst über die Sonde gegeben werden. Nach Applikation sollte das Sondensystem zur Verhinderung einer Okklusion mit Flüssigkeit (z. B. Tee, Wasser) gespült werden.

Beispiel:

MST Retard-Granulat® 60 mg	1-0-1 (12 stdl.)
Novalgin® 20 gtt	1-1-1-1 (6 stdl.)
Oramorph® 20 mg	bei Bedarf 3–4 x pro Tag

Rektale Applikation

Opioide können rektal verabreicht werden. Sie ermöglichen jedoch aufgrund der fehlenden Retardwirkung nur eine kurzzeitige (etwa 4 Stunden) Schmerzlinderung. Applikationsintervalle von 4 bis 6 Stunden sind daher einzuhalten, um

konstante Plasmaspiegel zu gewährleisten. Für schwerkranke Tumorpatienten ist dieser unter Umständen unangenehme Applikationsweg eher nicht geeignet, vermag jedoch zur kurzzeitigen Überbrückung die Analgesie sicherzustellen bei Übelkeit, Erbrechen und gastrointestinalen Passagestörungen (z. B. Subileus). Die Entscheidung hierüber muss individuell unter Berücksichtigung der möglichen Alternativen mit dem Patienten besprochen werden. Aufgrund eines verminderten „first pass"-Effekts in der Leber sind bei rektaler Gabe höhere Plasmaspiegel als bei oraler Gabe zu erwarten. In der klinischen Routine entstehen hierdurch keine Nachteile.

Transdermale Systeme

Eine Alternative zur oralen Gabe von hochpotenten Opioiden bieten sogenannte transdermale Transportsysteme (TTS) in Form von Pflastern mit den Wirkstoffen Fentanyl (Durogesic®, Matrifen®) oder Buprenorphin (Norspan®, Transtec Pro®). Bei diesen Systemen ist die verabreichte Dosis proportional zur Pflastergröße und ist auf dem Pflaster in Form der Abgaberate pro Stunde (µg/h) vermerkt. Diese Art der Medikamentenzufuhr eignet sich speziell für Patienten mit Schluckproblemen oder gastrointestinalen Passagestörungen. Die opioidtypische Nebenwirkung Obstipation scheint etwas geringer ausgeprägt zu sein als bei oraler Einnahme von hochpotenten Opioiden. Die transdermale Wirkstoffzufuhr entspricht einer parenteralen Opioidgabe. Nachteilig ist hingegen die schlechte Steuerbarkeit transdermaler Systeme. So wird die maximale Plasmakonzentration frühestens nach 14 Stunden erreicht. Umgekehrt besteht auch nach Entfernung des Pflasters bis zu 20 Stunden eine Wirkung durch Depotbildung in der Haut. Das System ist damit sehr träge und somit nicht zur Behandlung akuter Schmerzexazerbationen geeignet. Transdermale Systeme eignen sich daher vor allem für stabile Schmerzsyndrome ohne wesentliche tageszeitliche Schwankungen und für Patienten mit bereits ermitteltem Opioidbedarf. Für Schmerzspitzen muss eine entsprechende Bedarfsmedikation verordnet werden (transmukosales Actiq®, Morphin Merck® Tropfen 2 %, bzw. Temgesic sublingual®). Wechselintervalle von 72 Stunden (Fentanyl-Pflaster), 96 Stunden (Buprenorphin-Pflaster) bzw. 7 Tagen (Norspan®) müssen beachtet werden.

Schwankungen der Hauttemperatur, etwa bei Fieber, führen zu vermehrter kutaner Durchblutung und daher zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des Opioids, was in diesen Situationen berücksichtigt werden muss. Gleichfalls kann bei Patienten mit starkem Schwitzen (B-Symptomatik oder Opioidnebenwirkung) oder nach dem Duschen die Pflasterfixierung unzureichend sein. Es resultiert eine verringerte Kontaktfläche mit der Haut, was wiederum zu geringeren und schwankenden Plasmaspiegeln mit konsekutiver unzureichender Schmerzlinderung führt. Diesem wirkt die Fixierung des Pflasters mit einer Folie entgegen.

Eine primäre Einstellung eines bis dato „opioidnaiven" Patienten mit einem transdermalen Opioid sollte aus Sicherheitsgründen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Erst wenn der Opioid-Tagesgesamtbedarf bekannt ist, kann der Wechsel auf ein transdermales System unter Berücksichtigung des Äquivalenzfaktors Morphin zu Fentanyl (1 : 100, d. h. 1 mg Morphin entspricht 0,01 mg Fentanyl) erfolgen. Da die Dosisstärke bei Pflastersystemen in µg/h angegeben wird, erfolgt die Umrechnung wie folgt:

Beispiel:
Morphin 60 mg oral/d = Fentanyl 600 µg transdermal/d = 600 µg / 24 h = 25 µg/h

Um eine analgetische Unterversorgung in dieser Phase zu vermeiden, werden dem Patienten kurzwirksame Präparate (transmukosales Actiq®, Temgesic sublingual®, Morphin-Tropfen) in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt. Der zusätzliche Bedarf wird erfasst und beim nächsten Pflasterwechsel in Form einer Dosisanpassung berücksichtigt.

Kontinuierliche parenterale bzw. subkutane Applikation

Die Indikation zur parenteralen Opioidapplikation ist grundsätzlich dann gegeben, wenn weniger invasive Applikationsformen (oral, transkutan, rektal) nicht möglich sind. Häufig handelt es sich in diesen Situationen um therapierefraktäres Erbrechen, Schluckstörungen, Mukositis oder Subileus. Eine ungenügende Schmerzkon-

trolle bei oraler Gabe sowie die rasche Dosisfindung sind weitere Indikationen. Opioide sind subkutan und intravenös nahezu äquipotent und gewährleisten zuverlässige und konstante Plasmaspiegel [17]. Die subkutane Gabe erfolgt über dünne Nadeln (z. B. G18-Butterfly), die im lockeren Unterhautgewebe der infraklavikulären oder abdominellen Region platziert werden können. Die Anlage eines zentralen Venenkatheters oder die Implantation eines Portsystems eigens für die intravenöse Opioidzufuhr ist nicht erforderlich; selbstverständlich sollten bereits vorhandene Zugänge genutzt werden. Verschiedene einfach zu handhabende und zuverlässige Pumpen stehen zur Verfügung. Hierüber ist sowohl eine kontinuierliche Opioidzufuhr möglich, als auch für den Patienten oder das betreuende Personal die Möglichkeit gegeben, bei Schmerzspitzen einen zusätzlichen Bolus abzurufen. Die Dosismenge und das Zeitintervall, nach dem der Bolus abgerufen werden kann, werden zum Schutz vor Überdosierung individuell festgelegt und gegen Fehlgebrauch gesichert. Da der Patient in dem ihm vorgegebenen Rahmen die Opioidzufuhr selbst steuern kann, wird diese Form der Opioidapplikation als PCA („patient controlled analgesia“) bezeichnet. Sie bietet eine sichere und effektive Möglichkeit zur parenteralen Schmerztherapie mit einem hohen Grad an Selbstbestimmung und Unabhängigkeit für den Patienten, was sich in einer hohen Patientenzufriedenheit widerspiegelt.

Unerwünschte Wirkungen von Opioiden

Die Atemdepression, eine der gefürchteten Nebenwirkungen von Opioiden, tritt bei Tumorpatienten extrem selten auf. Die atemdepressive Wirkung von Opioiden wird einerseits durch den andauernden nozizeptiven Stimulus antagonisiert und unterliegt andererseits sehr schnell einer Toleranz.

Sedierende Effekte treten in der Regel vor allem zu Beginn der Therapie auf und sind von vorübergehender Natur. Zuweilen besteht diese Nebenwirkung jedoch anhaltend, ist von erheblicher Intensität und beeinträchtigt das Allgemeinbefinden des Patienten in einem unakzeptablen Ausmaß, was zum Abbruch der Opioidtherapie durch den Patienten trotz suffizienter Analgesie führen kann. In diesen Fällen sollte eine Opioidrotation durchgeführt werden und bei ausbleibender Besserung alternative Möglichkeiten und Methoden zur Schmerztherapie (z. B. Nervenblockaden) mit dem Patienten besprochen werden.

Die Obstipation ist die bedeutendste (und für Patienten unangenehmste) Nebenwirkung. Eine Opioidtherapie induziert regelhaft eine Obstipation, die keiner Toleranzentwicklung unterliegt. Infolgedessen muss der Patient von Beginn an über diese Nebenwirkung informiert werden und gegebenenfalls Laxantien zur Unterstützung erhalten. Allgemeine Maßnahmen umfassen eine ballaststoffreiche Ernährung, reichliche Flüssigkeitszufuhr und ausreichende körperliche Aktivität. Auch wenn diese allgemeinen Maßnahmen bei Tumorpatienten nicht in ausreichendem Maße möglich sind, so ist in Kombination mit Laxantien in den allermeisten Fällen eine zufriedenstellende Situation zu erreichen,

Übelkeit als Nebenwirkung besteht üblicherweise über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen und reduziert sich bzw. sistiert im Laufe der weiteren Opioideinnahme aufgrund einer zunehmenden Toleranzentwicklung. Ursächlich dafür sind eine direkte zentrale emetische Wirkung (Area postrema) sowie eine verzögerte Magenentleerung aufgrund einer Tonuserhöhung des Pylorussphinkters. Aufgrund einer vestibulären Komponente ist die Häufigkeit beim liegenden Patienten niedriger als beim aufrecht Sitzenden. Wichtigste (vorbeugende) Therapiemaßnahme ist die Vermeidung von Opioid-Plasmaspiegel-Schwankungen, was durch Einnahme von Retardpräparaten und eine langsame Dosissteigerung erzielt werden kann. Grundsätzlich lassen sich beide pathophysiologischen Komponenten medikamentös gut beherrschen. Auch diese Nebenwirkung, ihre vorübergehende Natur sowie deren Behandlung sollten mit dem Patienten vor einer Therapie mit Opioiden besprochen werden.

Miktionsstörungen und Harnverhalt treten aufgrund einer Opioidtherapie selten auf, können aber bei gleichzeitiger Anwendung von anticholinerg wirksamen Substanzen (z. B. Amitriptylin) symptomatisch werden. Ursächlich ist eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur des Bla-

senhalses. Ein Therapieversuch mit dem Cholinergikum Distigminbromid (Ubretid®) kann unter Berücksichtigung der Kontraindikationen unternommen werden.

Eine lang andauernde Therapie mit Opioiden führt zu einer sehr allmählichen Abnahme der Empfindlichkeit der Opioidrezeptoren. Die resultierenden klinischen Auswirkungen bezeichnet man als Toleranzentwicklung. So benötigt man trotz unveränderter Schmerzsituation im Laufe der Therapie eine höhere Dosis der Substanz, um dieselbe Analgesiestärke wie zu Beginn der Behandlung zu erzielen. Eine Konzentrationserhöhung am Rezeptor in Form einer Dosiserhöhung vermag einen eingetretenen Wirkungsverlust in der Regel problemlos auszugleichen. Bei Tumorschmerzpatienten können Opioide jedoch bei sorgfältiger Überwachung und Dosierung oft lange Zeit ohne klinisch bedeutsame Toleranzentwicklung eingesetzt werden. Erforderliche Dosiserhöhungen lassen sich meist mit verstärkten Schmerzen infolge Tumorprogression erklären. Davon unterschieden werden muss eine überproportional rasch einsetzende Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) und der damit verbundene schnelle Wirkverlust der Substanz. Hier wird eine Opioidrotation notwendig.

Klinisch erwünschte Toleranzeffekte finden sich für sedierende, emetische und atemdepressive Nebenwirkungen.

Eine Entzugssymptomatik entsteht durch abruptes Absetzen eines über längere Zeit verabreichten Opioids oder durch Gabe eines Opioid-Antagonisten (Naloxon, Naltrexon). Sie geht einher mit einer Enthemmung des vegetativen Grundtonus (Hypertonie, Tachykardie, Mydriasis, Schwitzen, Tremor, Unruhe, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Schmerzen in der Muskulatur und im Gastrointestinaltrakt, Dysphorie bis hin zu Wahnvorstellungen). Deshalb muss die Dosis grundsätzlich langsam reduziert werden („Ausschleichen" der Substanz).

Von der körperlichen Abhängigkeit und Entzugssymptomatik muss die psychische Opioidabhängigkeit, einhergehend mit Missbrauch und Sucht, streng abgegrenzt werden [18]. Hier besteht das Bedürfnis, einen durch die Substanz ausgelösten Zustand von Lust („Kick") immer wieder zu erlangen bzw. ein Gefühl der Unlust und des Unbehagens zu vermeiden. Gemäß heutigem Wissenstand ist das dopaminerge Belohnungssystem maßgeblich an der Ausbildung einer psychischen Abhängigkeit beteiligt. Deshalb sollte die Medikamenteneinnahme unabhängig von Schmerzen zu genau festgelegten Zeitpunkten erfolgen (Entkopplung des Belohnungssystems). Die antizipative Verabreichung von Opioiden wirkt einer Konditionierung entgegen. Die Verordnung zur Einnahme sollte schriftlich genau fixiert und dem Patienten ausgehändigt werden sowie eine nachvollziehbare Dokumentation des Verbrauches erfolgen (Rezeptierung möglichst nur durch eine Person bzw. in enger Absprache zwischen den verschreibenden Ärzten). Die Gefahr zur Entwicklung einer Sucht ist bei korrekter Anwendung und unter Berücksichtigung der bereits genannten Grundsätze sowie des WHO-Stufenplans als gering einzustufen. Sie spielt bei Tumorpatienten keine Rolle und wurde in der Literatur bis dato nicht beschrieben.

Adjuvante Medikation

Laxantien (Tabelle 4)

Opioide bewirken über eine Tonuserhöhung der glatten Muskulatur des Darmes und einer Verminderung des propulsiven aboralen Transports klinisch eine hartnäckige Obstipation, die keinerlei Toleranz unterliegt. Zusätzlich erschwerend wirken sich eine veränderte Nahrungsaufnahme, verminderte Flüssigkeitszufuhr, fehlende Bewegung bis zur Immobilität oder tumorbedingte Darmpassagestörungen aus. Daher müssen, außer bei Patienten mit Diarrhoeneigung (z. B. Ileostomaträger), von Beginn einer Opioidtherapie an entsprechende Substanzen zur Stuhlregulierung verordnet werden. Bewährt hat sich Macrogol (Movicol®) aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils. Bei Patienten mit bekannter Obstipationsneigung oder Darmpassagestörung (Subileus) können Opioide in einer fixen Kombination mit Naloxon (Targin® = Oyxcodon + Naloxon) Vorteile bieten. Hierbei werden gastrointestinale Opioidrezeptoren mit dem Opioidantagonisten blockiert und wirken so antiobstipativ bei gleichzeitig erhaltener systemischer Analgesie.

Tabelle 4. Adjuvante Medikation Laxantien.

Wirkprinzip	Substanz / Präparat	Dosierung	Latenzzeit
Osmotische Mittel			
Polyethylenglycol	Macrogol (z. B. Movicol®)	1–4 Btl./d	6–8 h
Zucker	Lactulose (z. B. Bifiteral®)	15–30 ml	8–10 h
Zuckeralkohole	Sorbitol (Microklist®) Glycerol / Mannitol	1 Klysma 1 Supp.	0,5–2 h 0,5–2 h
Antiresorptiv-hydragog	Na-Picosulfat (z. B. Laxoberal®) Bisacodyl (z. B. Dulcolax®) Rizinusöl	10–40 gtt 10 mg oral 10 mg Supp. 4–6 g	6–8 h 6–8 h 0,5–1 h 2–6 h
Quellmittel	Weizenkleie (Normacol®) Flohsamen (Agiolax®) 1–2 Esslöffel Leinsamen	50–100 g 20–30 g	8–24 h
Gleitmittel	Paraffinemulsion (Obstinol®)	10–30 ml	12–48 h
Kontrastmittel	Amidotrizoesäure (Gastrographin®)	50–100 ml	1–2 h
i.v. Stimulantien	Neostigmin (z. B. Neostig®) Dexpanthenol (z. B. Bepanthen®) 2 ng / kg / min Ceruletid (Takus®)	2–4 mg / 24 h 0,3 µg / kg KG	

Ein stufenweises Vorgehen bewährte sich bei der Prophylaxe und Therapie der opioidinduzierten Obstipation [19]:

Stufenschema zur Therapie von Obstipation:

1. Macrogol (Movicol®) oder Lactulose (z. B. Bifiteral®)
2. Macrogol + Natriumpicosulfat (z. B. Laxoberal®) oder Bisacodyl (z. B. Dulcolax®)
3. Macrogol + propulsives Laxans + Suppositorium (Glyzerin)
4. Stufe 3 + Amidotrizoesäure (Gastrographin®), Rizinusöl + Einlauf / Manuelle Ausräumung

Antiemetika (Tabelle 5)

Zu den häufigsten initialen Nebenwirkungen einer Opioidtherapie gehören Übelkeit und/oder Erbrechen. Sie treten bei etwa 30 % der Patienten initial oder nach Dosiserhöhung auf, wobei jedoch große interindividuelle Unterschiede zu beobachten sind [20]. Wird die erste Opioiddosis vom Patienten gut vertragen, trifft dies in der Regel auch für alle weiteren Einnahmen zu. Eine routinemäßige Verordnung eines Antiemetikums zum Opioid ist daher nicht von vornherein notwendig. Der Patient sollte vor allem über die temporäre Natur dieser Nebenwirkung aufgeklärt und eine Therapie unverzüglich begonnen werden, falls Übelkeit auftritt.

Ko-Analgetika

Ko-Analgetika sind Substanzen, die nicht zur Substanzgruppe der Analgetika zählen, aber in Kombination mit Analgetika deren Wirkung ergänzen und verstärken können. So können die Dosierungen der Einzelsubstanzen bei suffizienter Schmerzkontrolle niedriger gehalten werden. Das in der Regel dosisabhängige Nebenwirkungsspektrum verringert sich damit ebenfalls.

Vor allem bei neuropathischen Schmerzen sind sie unverzichtbarer Bestandteil der Basistherapie.

Antidepressiva (Tabelle 6)

Die analgetische Wirkung dieser Stoffgruppe bei der Therapie chronischer Schmerzen wurde durch zahlreiche kontrollierte Studien nachge-

Tabelle 5. Adjuvante Medikation. Antiemetika.

Substanzgruppe	Substanz / Präparat	Dosierung / Intervall
Antihistaminika	Dimenhydrinat (z. B. Vomex A®)	100–200 mg / 8–12 stdl.
Prokinetika	Metoclopramid (z. B. Paspertin®)	10 mg / 6–8 stdl.
Neuroleptika	Haloperidol (z. B. Haldol®)	0,3–0,5 mg / 8 stdl.
5-HT3-Antagonisten	Ondansetron (z. B. Zofran®)	4–8 mg / 8–12 stdl.
Anticholinergika	Scopolamin (z. B. Scopoderm TTS®)	1 Pflaster / 72 stdl.
Glukokortikoide	Dexamethason (z. B. Fortecortin®)	4–8 mg / 8–24 stdl.
Cannabinoide	Tetrahydrocannabinol (Dronabinol®)	8–12 stdl.

Tabelle 6. Ko-Analgetika. Antidepressiva.

Substanz	Präparat	Dosierung	Verabreichung
Amitriptylin	z. B. Amineurin® z. B. Saroten®	10–30 mg 25–75 mg ret.	abends abends
Trimipramin	z. B. Stangyl®	5–50 mg	abends
Mirtazapin	z. B. Remergil®	15–45 mg	abends
Venlafaxin	Trevilor®	37,5–150 mg	morgens
Duloxetin	z. B. Cymbalta®	30–60 mg	morgens

wiesen [21]. Sie werden vor allem zur Therapie neuropathischer Schmerzen, zur Verstärkung der Analgetikawirkung sowie zur Schmerzdistanzierung eingesetzt. Das zugrunde liegende Wirkprinzip besteht in der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin. Diese Substanzen fungieren als inhibitorische Transmitter deszendierender Bahnen (dorsolateraler Funiculus). Antidepressiva sind Mittel der ersten Wahl beim konstanten, brennenden Dauerschmerz (kausalgieforme Schmerzsymptomatik). Ihre schmerzstillende Wirkung beginnt bereits im Niedrigdosisbereich und besteht primär unabhängig von einer antidepressiven Wirkung. Der Dosisbereich liegt in der Regel unter der in der psychiatrischen Therapie verwendeten Größenordnung. Die Therapie sollte bei Substanzen mit sedierender (Neben-)Wirkung grundsätzlich mit einer niedrigen abendlichen Dosis beginnen und prinzipiell langsam gesteigert werden. So wird der Nachtschlaf gefördert und die Analgesie während der Nacht verbessert. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass die analgetische Wirkung dieser Medikation im Gegensatz zum Schlaf-regulierenden Effekt, der unmittelbar eintritt, erst nach einigen Tagen zu erwarten ist.

Bei Vorliegen von typischen Kontraindikationen (Glaukom, Prostatahypertrophie mit Miktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz) oder Unverträglichkeit von trizyklischen Antidepressiva (TCA) kann auf die neuen selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSNRI), z. B. Mirtazapin (z. B. Remergil®), Duloxetin (z. B. Cymbalta®) oder Venlafaxin (Trevilor®) ausgewichen werden. Diese Substanzen vereinen die Vorteile der klassischen Antidepressiva mit weniger unerwünschten Wirkungen.

Antikonvulsiva (Tabelle 7)

Bei neuropathischen Schmerzsyndromen mit einschießender und/oder elektrisierender Komponente sind Antikonvulsiva unverzichtbar [22]. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen besteht in der Stabilisierung von Nervenzellmembranen und Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit (Blockade von Natrium- und Kalzium-Kanälen, Steigerung der Wirkung von GABA = γ-Amino-Buttersäure) sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem.

Grundsätzlich müssen auch Antikonvulsiva langsam eindosiert werden und dürfen nicht abrupt abgesetzt werden. Die erforderliche Gesamtdosis liegt in der Regel niedriger als die für die Therapie eines zerebralen Anfallsleidens benötigte Dosis.

Zur Verfügung stehen neben alt bewährten Substanzen wie Carbamazepin (z. B. Tegretal®) und Gabapentin (z. B. Neurontin®) auch neuere Präparationen wie Oxcarbazepin (z. B. Trileptal®) und Pregabalin (Lyrica®).

Carbamazepin galt lange Zeit als Substanz der ersten Wahl, tritt jedoch seit der Verfügbarkeit neuerer Substanzen aufgrund seines Nebenwirkungsprofils in den Hintergrund. Carbamazepin kann zu relevanten Blutbild-Veränderungen führen, weshalb vor Therapiebeginn, in den ersten vier Wochen wöchentlich und später monatlich das Differentialblutbild kontrolliert werden muss. Ein geringer Abfall der Leukozytenzahl ist häufig. Bei Zahlen unter 3500/µl muss die Therapie in der Regel beendet werden. Bei zeitgleich durchgeführter Chemotherapie können dadurch klinisch schwer einschätzbare Konstellationen entstehen.

Vorteile von Gabapentin ergeben sich aus der geringen Rate an unerwünschten Wirkungen wie Sedierung, Schwindel, Ataxie und periphere Ödeme und die Substanz wird daher vom Großteil der Patienten gut vertragen. Hämatologische Nebenwirkungen treten nicht auf. Die langsame Eindosierung erfolgt mit einer Steigerung von 100 mg pro Tag, die schnelle Eindosierung mit einer Steigerung von 300 mg pro Tag auf die Zieldosis von 1200–2400 mg pro Tag (Tagesmaximaldosis: 3600 mg).

Pregabalin kann als Weiterentwicklung von Gabapentin verstanden werden. Sein Vorteil liegt in der weiter verbesserten Verträglichkeit und damit der Möglichkeit einer schnelleren Eindosierbarkeit. Mögliche typische Nebenwirkungen sind die dosisabhängige Entwicklung von Ödemen und Schmerzen der kleinen Gelenke, die bei intensiver Ausprägung die Beendigung der Therapie erforderlich machen. Die langsame Aufdosierung kann mit einer Steigerung von 25–75 mg pro Tag erfolgen, die maximale Erstdosis sollte 150 mg pro Tag nicht überschreiten. Angestrebte Zieldosisbereiche sind 150–450 mg (Tagesmaximaldosis: 600 mg).

Oxcarbazepin kann bei Niereninsuffizienz Vorteile bieten. Störungen im Elektrolythaushalt (Hyponatriämie) sind, wie auch bei einer Medikation mit Carbamazepin, typische Nebenwirkungen und erfordern insbesondere in der Initialtherapie regelmäßige Kontrollen.

Benzodiazepine und Tranquilizer

Benzodiazepine und Tranquilizer wirken nicht analgetisch. Eine routinemäßige Verordnung ist aufgrund ihres erheblichen Abhängigkeitspoten-

Tabelle 7. Ko-Analgetika. Antikonvulsiva.

Substanz	Präparat	Dosierung	Nebenwirkungen
Pregabalin	Lyrica®	150–600 mg	Müdigkeit, Benommenheit, Ödeme, Gelenkschwellungen
Gabapentin	z. B. Neurontin®	300–3600 mg	Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Niereninsuffizienz
Carbamazepin	z. B. Tegretal®	200–1200 mg	Übelkeit, Leberenzymanstieg, Ataxie, Blutbild-Veränderungen
Oxcarbazepin	z. B. Trileptal®	300–2400 mg	Hyponaträmie, Schwindel, Benommenheit

tials abzulehnen. Tranquilizer haben aufgrund der Verfügbarkeit von Substanzen mit günstigerem Wirkprofil ihre Bedeutung verloren. Indikation für eine Medikation mit Benzodiazepinen sind ausschließlich „Ausnahmesituationen" wie die Prämedikation vor einer Operation oder Angst- und Panikzustände, die nicht auf andere Weise beherrschbar sind (Zuwendung durch Personal oder vertraute Personen; Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren). Aufgrund der sedierenden Effekte sind kurz wirksame Substanzen zu bevorzugen, z. B. Tavor expidet®, das durch die Mundschleimhaut resorbiert wird.

Bei rezidivierenden Angst- und Panikzuständen sind zusätzlich anxiolytisch wirksame Antidepressiva zur Langzeittherapie zu bevorzugen (z. B. Venlafaxin, Trimipramin, Paroxetin). Diese können ergänzend zu einer entsprechenden psycho-onkologischen Unterstützung eingesetzt werden.

Falls bei Schmerzsyndromen mit muskuloskelettaler Dsyfunktion eine muskelrelaxierende Wirkung benötigt wird, sollten aufgrund des günstigen Wirkprofils und fehlenden Abhängigkeitspotentials die unten genannten Myotonolytika (Flupirtin, Tizanidin, Tolperison) bevorzugt werden.

Kortikosteroide (Tabelle 8)

Eine systemische Kortikosteroidmedikation kann auch unter schmerztherapeutischen Gesichtspunkten indiziert sein. Dies gilt insbesondere für Schmerzsyndrome, denen ursächlich (Lymph-)Ödeme, eine akute Kompressionsproblematik (vor allem auf Nervenstrukturen; zentral wie peripher) oder Kapselspannungsschmerzen bei Druckzunahme innerhalb des Organs (vor allem Leber) zugrunde liegen. Kortikosteroide sind insbesondere auch bei Übelkeit und Appetitmangel (Tumorkachexie) sinnvoll einsetzbar. Der immunsuppressive Effekt darf in einer nichtpalliativen Situation nicht unberücksichtigt bleiben.

Dexamethason (Fortecortin®) hat sich aufgrund seiner hohen glukokortikoiden und fehlenden mineralokortikoiden Wirkung in der Praxis bewährt. Grundsätzlich sollte die Anwendung mit einer ausreichend hohen Initialdosierung begonnen werden und so kurz wie möglich erfolgen. Das Kortikosteroid sollte entsprechend dem zirkadianen Rhythmus morgens verabreicht werden (bzw. zwei Drittel der Tagesdosis morgens, ein Drittel mittags). Frühestens nach 4 Tagen kann schrittweise auf die erforderliche Erhaltungsdosis (2–4 mg) reduziert werden. Bei unzureichendem Therapieeffekt nach zwei Wochen sollte die Substanz ausgeschlichen werden (Reduktion um 2 mg alle 3 Tage). Die Patienten sollten einen ausreichend hoch dosierten Protonenpumpen-Inhibitor zur Ulkusprophylaxe erhalten. Die zeitgleiche Anwendung von NSARs potenziert das gastrointestinale Risikoprofil, so dass nur bei dringender Indikation eine Kortikosteroid-Medikation mit einer NSAR-Therapie kombiniert werden sollte.

Spasmolytika

Eine Tumorinfiltration von viszeralen Hohlorganen kann zu charakteristischen kolikartigen Schmerzen führen. Neben Butylscopolamin (z. B. Buscopan®) verfügt auch das WHO-Stufe-I-Analgetikum Metamizol (z. B. Novalgin®) über eine ausgeprägte spasmolytische Wirkkomponente.

Tabelle 8. Glukokortikoide. Dexamethason (z. B. Fortecortin®).

Indikation	Initiale Dosierung
Intrakranielle Druckzunahme	36–40 mg
Rückenmarkkompression	32–36 mg
Nervenkompression	8–16 mg
Leberkapselspannungsschmerz	6–8 mg
Lymphödem	6–8 mg
Metastasenbedingte Gelenkschmerzen	6–8 mg
Übelkeit	4–8 mg
Hyperkalzämie	4–8 mg
Atemwegsobstruktion	4–6 mg
Appetitmangel	2–4 mg

Myotonolytika

Muskuloskelettale Dysfunktionen können aufgrund von Fehl- und Schonhaltungen zu schmerzhaften Verspannungen der Muskulatur führen. Hier können Substanzen mit muskelrelaxierender Wirkung ergänzend zu physiotherapeutischen Maßnahmen und lokaler Wärmeanwendung eingesetzt werden. Myotonolytika mit günstigem Wirkprofil (fehlende Abhängigkeit, geringe sedierende Wirkung) sind Flupirtin (z. B. Katadolon®), Tizanidin (Sirdalud®) und Tolperison (z. B. Mydocalm®). Flupirtin hat den Vorteil, per se auch ein Analgetikum zu sein, so dass hier zwei Wirkprinzipien zusammentreffen. Bei Langzeittherapie sind Kontrollen der Leberenzyme notwendig.

Bisphosphonate

Bisphosphonate haben in der Therapie von Knochenschmerzen einen festen Platz [20]. Unabhängig von ihrem analgetischen Wirkspektrum kommen sie bei Tumorpatienten mit begleitender Hyperkalzämie zur Anwendung, die in 10–20 % der Fälle auftritt. Sie können dazu beitragen, das Frakturrisiko bei ossärer Metastasierung zu reduzieren und die Notwendigkeit für Bestrahlungen bzw. operative Eingriffe zu verringern. Daher sollte diese Therapie, die bei Tumorpatienten in der Regel intravenös verabreicht wird, Patienten mit Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen nicht vorenthalten werden.

Bisphosphonate entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung der Anlagerung, Aktivität und Neubildung von Osteoklasten und induzieren deren Apoptose. Insgesamt senken sie die Kalzium-Freisetzung, beeinflussen die Zytokinproduktion (Interleukine 1 und 6, TNF-alpha) und hemmen die Tumorzelladhäsion an der Knochenmatrix. Zur Therapie von akuten Knochenschmerzen sind Bisphosphonate nicht geeignet. Nebenwirkungen wie Nausea, Emesis und Diarrhoe sind von vorübergehender Natur. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz sollte der Einsatz von Bisphosphonaten nur unter besonders kritischer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Spezielle schmerztherapeutische Verfahren

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten gelingt es durch Anwendung der bisher genannten Maßnahmen und Verfahren, eine suffiziente Schmerzkontrolle zu erreichen. Einige wenige Patienten bedürfen jedoch darüber hinaus gehender schmerztherapeutischer Interventionen [4]. Meist betrifft dies komplexe neuropathische Schmerzsyndrome.

Rückenmarksnahe Verfahren

Zentrale Regionalverfahren sind in der Lage, die Schmerzkontrolle entscheidend zu verbessern.

Nachteilig sind ihr hoher apparativ-technischer sowie personeller Aufwand und die mit der Invasivität verbundenen erhöhten Risiken (Meningitis, Enzephalitis, Nervenschäden, Lähmungen, rückenmarksnahe Blutung). Eine Anbindung des Patienten an ein mit diesen Methoden vertrautes Zentrum ist Vorraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

Es werden zwei anatomische Zugangswege unterschieden: der peridurale und der intrathekale Zugang. Der Zugang zum Periduralraum kann in allen Bereichen der Wirbelsäule erfolgen. Peridural verabreichte Medikamente diffundieren durch die Dura mater in den Liquorraum bzw. an die Spinalwurzeln. Ein größerer Anteil der peridural verabreichten Medikamente wird allerdings über das epidurale Venengeflecht absorbiert und gelangt in die systemische Zirkulation. Beim intrathekalen Zugang wird ein Katheter in den subarachnoidalen Raum eingeführt. Die Punktion erfolgt üblicherweise in Höhe der lumbalen Wirbelsäule, die Katheterspitze muss entsprechend der Höhe des Eingangs der nozizeptiven Afferenzen in das Rückenmark platziert werden. Die Pharmaka gelangen ohne Umweg direkt in den Liquor cerebrospinalis und von hier an ihren Wirkort, das Hinterhorn des Rückenmarks. Die Medikamentenzufuhr erfolgt entweder über ein voll implantiertes Pumpensystem mit Reservoirfunktion oder über einen langstreckig untertunnelten Spezialkatheter und eine externe Medikamentenpumpe.

Zur Anwendung kommen bei beiden Techniken üblicherweise Lokalanästhetika, Opioide und Clonidin, in der Regel in Kombination. Clonidin übt über eine alpha-2-Rezeptorstimulation eine zentrale Schmerzhemmung aus (adrenerges Hemmsystem).

Ziconotid (Prialt®), eine Substanz, die aus dem Giftstoff der Kegelschnecke Conus magnus gewonnen wird, kann intrathekal zur Bekämpfung stärkster Schmerzen eingesetzt werden. Es interagiert nicht mit Opioid-Rezeptoren, sondern mit spannungsabhängigen Kalzium-Kanälen, wo es den Kalzium-Einstrom und folglich die Freisetzung von Neurotransmittern unterbindet. Zentralnervöse Nebenwirkungen sind häufig (Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Verwirrtheit, Gedächtnis- und Sehstörungen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit und Erbrechen). Atemdepression oder Toleranzeffekte wurden bisher nicht beobachtet. Der Stellenwert dieser erst seit kurzem in die klinische Praxis eingeführten Therapieform für die Behandlung von Tumorschmerzen ist derzeit noch nicht hinreichend zu beurteilen.

Enossale Radionuklidtherapie

Geeignet ist das Verfahren bei Patienten mit überwiegend diffuser (osteoblastischer) Skelettmetastasierung, einer Lebenserwartung von mindestens drei Monaten und einer ausreichenden Knochenmarkfunktion. Um die Lebensqualität lange und auf hohem Niveau zu erhalten, sollte die Radionuklid-Therapie bereits frühzeitig in Betracht gezogen werden. Eine Schmerzminderung und Verbesserung der Lebensqualität kann bei 40–95 % der Patienten erreicht werden. Die Patienten müssen über eine mögliche initiale Schmerzverstärkung innerhalb der ersten drei Tage nach Injektion des Radionuklids (Strontium, Samarium, Rhenium) informiert werden. Eine völlige Schmerzfreiheit wird nur selten erreicht, die Analgetika-Einnahme kann jedoch meist erheblich reduziert werden, wodurch die systemische Pharmakabelastung des Organismus sinkt und hierdurch die Inzidenz von meist opoioidvermittelten Nebenwirkungen reduziert werden kann. Die analgetische Wirkung der Therapie tritt nach etwa zehn Tagen ein und hält bis zu vierzig Monate an; nach drei Monaten kann die Therapie bei Bedarf wiederholt werden.

Palliative Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann bei Knochenmetastasen eine Schmerzlinderung bis zu 70 % erreichen. Diese setzt etwa zwei Wochen nach Beendigung der Therapie ein und hält drei Monate an. Notfallindikationen sind vor allem Wirbelkörper- und epidurale Metastasen mit beginnender Querschnittsymptomatik, Hirnmetastasen und eine obere Einflussstauung.

Neurodestruktive Eingriffe

Neurodestruktive Verfahren sind Therapien, die erst nach Ausschöpfen und Versagen der systemischen Schmerztherapie indiziert und speziellen Indikationen vorbehalten sind. Aufgrund der Verfügbarkeit einer Vielzahl an Opioiden und der Möglichkeit, diese in unterschiedlichster Form zu applizieren, haben neurodestruktive Verfahren stark an Bedeutung verloren. Ihre Anwendung bleibt heutzutage spezialisierten Zentren (Schmerzkliniken, speziellen Schmerztherapieeinrichtungen, Neurochirurgie) vorbehalten. Grundsätzlich sind neuropathische Schmerzen eine Kontraindikation gegen Neurolysen jeder Art, da jeder zusätzliche sensible Ausfall zu einer Verstärkung der Problematik führt. Außerdem besteht bei der Neurolyse die Problematik, dass eine Zerstörung von Nervenfasern meist nur für einen begrenzten Zeitraum zur Schmerzreduktion oder kompletten Analgesie führt. Die Indikation zur Neurolyse ist darum an eine begrenzte Lebenserwartung gebunden, sowie an die Möglichkeit, den Eingriff zu wiederholen. Von praktischer Bedeutung im Rahmen der Tumorschmerztherapie sind noch die Neurolyse des Ganglion coeliacum bei Pankreas-Karzinom, selten die Neurolyse des lumbalen sympathischen Grenzstranges und thorakaler Spinalwurzeln.

Neurolysen

Das Wirkprinzip besteht in der Zerstörung von Nervengewebe durch Hitze oder Kälteeinwirkung (Radiofrequenz-Thermoablation, Kryo-

analgesie) oder durch die Substanzen Alkohol oder Phenol (chemische Neurolyse). Eine „diagnostische“ Blockade mit Lokalanästhetika unter standardisierten Bedingungen (definiertes Volumen, gegebenenfalls Kontrastmittelgabe und Röntgenkontrolle) ist Voraussetzung vor jeder neurolytischen Blockade. Dabei sind kleine, definierte Volumina anatomisch sehr genau zu platzieren und deren Ausbreitung radiologisch zu kontrollieren. Dabei wird überprüft, ob das Verfahren zu einer relevanten Reduktion der behandlungsbedürftigen Schmerzen führt.

Neurolyse des Ganglion coeliacum: Das periaortal gelegene Nervengeflecht in Höhe des Abgangs der Arteria mesenterica superior (Höhe LWK 1) kann mit Röntgen-Bildwandler, computertomographisch und sonographisch lokalisiert werden. Die Injektion von Alkohol oder Phenol unterbricht die nozizeptiven viszeralen Afferenzen für den Oberbauchbereich, die mit den sympathischen Efferenzen durch das Ganglion coeliacum kreuzen. Speziell bei Tumoren des Pankreas, aber auch bei Schmerzen aus anderen Oberbauchorganen, kann dieser Eingriff schmerztherapeutisch sehr effektiv sein, wenn die medikamentöse Therapie nicht ausreicht.

Neurolyse des lumbalen Grenzstrangs: Bei infiltrierend wachsenden Tumoren des kleinen Beckens ist eine partielle Zerstörung des Plexus lumbosacralis häufig. Die daraus resultierende Schmerzsymptomatik ist manchmal schwer in den Griff zu bekommen. Eine diagnostische Blockade des lumbalen Grenzstrangs mit einem Lokalanästhetikum kann Aufschluss über die qualitative und quantitative Bedeutung des Anteils der sympathisch vermittelten Schmerzkomponente geben. Bei Schmerzlinderung ist eine Neurolyse mit guter Aussicht auf Erfolg möglich.

Thorakale Spinalnerv-Neurolyse: Im Bereich von Th3–Th12 können die Hinterwurzeln der Interkostalnerven mit Kryo- oder Thermoablation oder CT-gesteuert chemisch abladiert werden. Dies ist in den Fällen indiziert, wo es sich um Schmerzen aufgrund isolierter Rippenmetastasen handelt, und kann dem Patienten Medikamente ersparen.

Chordotomie

Hierbei wird eine Unterbrechung des Tractus spinothalamicus anterior durchgeführt. Im Bereich des Halsmarks liegen etwa 80 % der aus der Körperperipherie stammenden nozizeptiven, afferenten Fasersysteme ventromedial unmittelbar neben den Pyramidenbahnen. Sie lassen sich in Analgosedierung durch perkutanes Einführen einer kombinierten Stimulations- und Thermokoagulationssonde zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel und mittels Kontrastmitteldarstellung unter Röntgen-Bildwandlerkontrolle sowie Impedanzmessung lokalisieren und durch dosierte Hitzeeinwirkung zerstören. Die Komplikationsmöglichkeiten ergeben sich aus der Nähe zu den Pyramidenbahnen. Der Eingriff eignet sich für einseitige Schmerzen vor allem der unteren Körperregion, ist aber auch für die obere Körperhälfte (z. B. neuropathische Schmerzen durch Infiltration des Plexus cervicobrachialis) durchführbar. Nach Chordotomie sind Schmerz- und Temperaturempfinden der betreffenden Körperregion bei erhaltener Sensibilität und Motorik isoliert aufgehoben. Dieser sehr selten gewordene Eingriff sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine einseitige, anderweitig nicht beherrschbare, therapieresistente Schmerzsymptomatik vorliegt (z. B. Infiltrationen des Plexus lumbosacralis).

Die Entscheidung über die Durchführung einer Neurolyse oder einer Chordotomie muss grundsätzlich interdisziplinär, unter Berücksichtigung sämtlicher Befunde und nach ausführlicher Aufklärung über Nutzen und Risiken der Verfahren in Zentren mit ausreichender Erfahrung in diesen Techniken getroffen werden.

Schlussbemerkung

Die effektive Therapie von Schmerzen und der die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptome ist eine entscheidende Herausforderung in der Betreuung von Patienten mit Tumorleiden. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Analgetika und Ko-Analgetika sowie deren Einsatz nach den Leitlinien der WHO kann eine zufriedenstellende Schmerzlinderung bei einem Großteil der Patienten erreicht werden.

Durch eine qualitativ hochwertige Analgesie, kombiniert mit der Vermeidung weiterer belastender Symptome und einer möglichst ganzheitlichen Betreuung von Patienten und Angehörigen kann ein Maximum an Lebensqualität und Symptomkontrolle für den Betroffenen erzielt werden.

Literatur

1 Bonica JJ (1990) Management of pain, 2nd edition, Lea & Febiger, Philadelphia
2 Bonica JJ (1995) Postoperative pain management - back to basics. Can J Anaesth 42: 453–457
3 De Leon-Casasola OA (2004) Interventional procedures of cancer pain management: when are they indicated? Cancer Invest 22: 630–642
4 Hankemeier U, Wagner T (2003) Stellenwert der invasiven Maßnahmen in der Tumorschmerztherapie - aktuelle Bewertung, Z Palliativmed 4: 55–58
5 Clemens KE, Klaschik E (2007) Übelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation. Dtsch Ärztebl 104: 269–277
6 Norton WS, Lack SA (1989) Control of symptoms other than pain. In: Twycross RG, Ventafridda V (eds.) Continuing care of terminal cancer patients. Pergamon Press, Oxford, pp 97–116
7 Aulbert E (1993) Palliative internistisch-onkologische Therapie unter dem Gesichtspunkt einer erleichterten Krankheitsbewältigung. Thieme, Stuttgart
8 Campa JA, Payne R (1993) Pain syndromes due to cancer treatment. In: Patt RB (ed.) Cancer pain. Lippincott, Philadelphia, pp. 41–56
9 Bausewein C, Roller S, Volz R (2000) Leitfaden Palliativmedizin. Urban & Fischer, München
10 World Health Organisation (1996) Cancer Pain Relief. Deutsche Ausgabe: Therapie tumorbedingter Schmerzen. Kilian, Marburg
11 Bruera E, Ripamonti C (1993) Alternate routes of administration of opioids. Cancer Pain 1: 161–184
12 Brune K (1997) The early history of non-opioid analgetics. Acute pain 1: 33–40
13 Hawkins C, Hanks G (2000) The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. J Pain Symptom Manage 20: 140–151
14 Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J (1996) Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. Cancer 78: 852–857
15 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bundesopiumstelle, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 38, 53113 Bonn
16 Freye E (2004) Opioide in der Medizin, 6. Auflage, Springer Berlin, 128–131
17 Nelson KA (1997) A prospective within-patient crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 13: 465–468
18 Willenbrink H-J (2007) Schmerzbehandlung und symptomorientierte Therapie bei Tumorpatienten im Erwachsenen- und Kindesalter, 18. Auflage. Bremen, ISBN 393315 4448
19 Wirz S, Beck D (2008) Obstipation in der Palliativmedizin. Z Palliativmed 9: 11–26
20 Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR (2003) Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 327: 469
21 Saarto T, Wiffen PJ (2007) Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4. Art. No.: CD 005454. DOI: 10.1002/14651858. CD 00 5454.pub2
22 Baron R (2006) Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. Dtsch Ärztebl 103: C2273–C2283

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Uro-Onkologische Rehabilitation

M. Zellner, K. Zellmann, M. Strätz

Nicht nur, aber gerade eine urologische Tumorerkrankung stellt oft eine erhebliche Zäsur für den Lebensablauf eines Menschen dar. Gemäß Definition der WHO ist Gesundheit der Zustand völligen körperlichen, geistigen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Diagnose und konsekutive Therapie können, zumindest passager, eine erhebliche Beeinträchtigung der Gesundheit für eine oder mehrere dieser Entitäten bedeuten. Niemand wird in Frage stellen, dass bei dem Verdacht auf eine Malignomerkrankung eine weitergehende Differentialdiagnostik und in der Regel auch eine invasive Therapie angeschlossen werden sollten. Dafür finden sich weitgehend standardisierte Prozesse: Nach Diagnostik und klinischer Bestimmung des Tumorstadiums wird den Betroffenen ein kuratives oder palliatives, konservatives, „minimalinvasives" oder radikal kuratives Vorgehen nahegelegt. In einigen Fällen werden sicherlich auch (echte) alternative oder (adjuvante) komplementäre Vorgehensweisen diskutiert.

Aus der Perspektive einer evidenzbasierten und qualitätsorientierten urologischen Medizin stellt dieses Vorgehen professionelle Routine dar. Mit statistischer Sicherheit können Behandlungsergebnisse, Folgen und Komplikationen beziffert werden. Zunehmend subtilere Behandlungs- und Operationsverfahren lassen die Folgen und Komplikationen immer geringer werden. Obwohl sehr häufig eine echte Heilung von den urologischen Tumorerkrankungen realisiert werden kann, darf nicht übersehen werden, dass gerade in der frühen Phase nach einer Radikalintervention mehr oder weniger ausgeprägte Folgen bestehen (müssen), die nicht nur zu objektiven, sondern mitunter auch zu starken subjektiven Beeinträchtigungen der Gesundheit (Tabelle 1) führen können.

Nicht zuletzt durch gesetzliche Vorgaben und Entgeltregelungen (z. B. DRG) kommt es zu einer zunehmenden Verkürzung des stationären Aufenthaltes. Knappe Ressourcen im Bereich der Versorgung durch niedergelassene Kollegen schränken die Möglichkeit einer optimalen postinterventionellen Versorgung weiter ein. Der akut versorgenden Klinik sind für eine umfassende postoperative Versorgung sehr oft infrastrukturelle, personelle und administrative Grenzen gesetzt. Im Bereich der niedergelassenen Urologie sind es nicht zuletzt budgetierte Ressourcen (Heilmittel!), die ein umfassendes, qualifiziertes Therapiekonzept ambulant nahezu unmöglich werden lassen.

Tabelle 1. Typische Folgen nach radikaler urologischer Tumorintervention.

Gestörte Blasenentleerung
Inkontinenz
Libidoreduktion
Erektile Dysfunktion
Schwäche
Depressive Verstimmung
Appetitlosigkeit
Metabolische Störungen
Darmfunktionsstörungen
Lymphabflussbehinderung
Wundheilungsstörung

Durch die Einleitung einer postinterventionellen, fachspezifisch urologischen Anschlussrehabilitation können negative Folgen der Erkrankung und/oder invasiver Therapieverfahren in optimaler Weise gemindert sowie die Erwerbsfähigkeit oder die Selbständigkeit und Wiedereingliederung in das bisherige soziale Umfeld des Betroffenen zeitnah und möglichst weitgehend realisiert werden. Dabei gilt es, die somatischen, seelischen und sozialen Beeinträchtigungen umfassend zu diagnostizieren und durch ein qualifiziertes, interdisziplinär kooperierendes Behandlungsteam zu behandeln. Die weitere fachspezifische Tumornachsorge und fortgesetzte Betreuung wird dann mit höchster Qualität durch den niedergelassenen Urologen sichergestellt.

Die Wandlung in den Strukturen des Gesundheitswesens erfordert auch ein Umdenken in den Anforderungen an eine qualifizierte Rehabilitation. Bisher mussten Betroffene bestimmte Grundvoraussetzungen an körperlicher und seelischer Leistungsfähigkeit erfüllen, um in die Rehabilitation aufgenommen werden zu können, z. B. Abheilung von Wunden, weitgehende Kontinenz, Fehlen von Harnableitungen, Sicherheit im Umgang mit Stomata. Eine moderne, professionelle fachspezifische urologische Rehabilitation muss sich jedoch gerade an diesen Bedürfnissen der Betroffenen orientieren. Gerade diese Folgen und Komplikationen sind es, die einer qualifizierten und kompetenten, fachspezifisch urologischen Rehabilitation zugeführt werden müssen, um eine rasche Rekonvaleszenz und soziale Integration in Beruf, Familie und Gesellschaft sicherzustellen.

Voraussetzung für eine an den modernen Bedürfnissen und urologischen Erkenntnissen ausgerichtete Anschlussrehabilitation ist die Erfüllung der minimalen Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität, wie sie vom Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Akademie der Deutschen Urologen 2005 publiziert wurden (Tabelle 2) [1].

Wegen der hohen Spezialisierung innerhalb des Fachgebietes fordert der Arbeitskreis für die Durchführung einer fachspezifischen urologischen Rehabilitation unabdingbar die Leitung durch einen hauptberuflichen Facharzt für Urologie. Die spezifischen urologischen Funktionsstörungen dieser Patienten erfordern zur indikationsgerechten Versorgung mindestens 30 urologische Betten und adäquate diagnostische und therapeutische urologische Einrichtungen. Nur der Facharzt für Urologie ist mit allen Aspekten urologischer Erkrankungen, insbesondere Therapiefolgen und Komplikationen sowie deren Verlauf vertraut. Dies erfordert zwingend eine gleichzeitige, vollschichtige Beschäftigung von mindestens zwei Fachärzten für Urologie mit Erfahrung in der Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation urologischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Managements von Fachkomplikationen [1]. Das betrifft insbesondere Störungen der Blasen- und Sexualfunktion, die spezifische Situation verschiedener Harnableitungsverfahren nach Zystektomie, spezifische Fragen zu Operation, stadienorien-

Tabelle 2. Strukturelle Voraussetzungen für eine moderne urologische Rehabilitation.

Eigenständige urologische Abteilung / Klinik mit mindestens 30 Betten
Mindestens zwei vollschichtig beschäftigte, rehabilitationserfahrene Fachärzte für Urologie
Adäquate diagnostische / therapeutische Infrastruktur
– Labor für Blut- und Urinuntersuchung (einschließlich Blutgasanalyse und Urinzytologie) – Urosonographie einschließlich Endosonographie – Farbdoppler-Duplex-Sonographie – Urologische Endoskopie (Video!) – Uroradiologie (digital) – Uroflowmetrie und großer urodynamischer Messplatz – Option für interkurrente Akutinterventionen
Erfahrene Physiotherapeuten (Kontinenztraining!)
Erfahrene Psychoonkologen

tierter Folgetherapie, Prognose, Urostomieversorgung u.v.a.m. Die qualitätsorientierte Umsetzung einer ziel- und symptomorientierten Behandlung erfordert daneben die Zusammenarbeit zahlreicher weiterer Berufsgruppen (z. B. Psychologen, Internisten, Neurologen, Orthopäden, Stoma- und Physiotherapeuten, Pflegeexperten u.v.a.m.). Wegen der mitunter weit im Vordergrund stehenden Fragestellungen auf urologischem Gebiet ist die ständige Präsenz eines rehabilitationserfahrenen Facharztes für Urologie als „conditio sine qua non“ zu fordern.

Die Gesundheitsstörungen nach invasiver uroonkologischer Therapie lassen sich vier Problemkreisen zuordnen (Abbildung 1).

Aus diesen meist typischen somatischen und psychosozialen Folgen, Komplikationen und konsekutiven Beeinträchtigungen ergeben sich klar formulierte Rehabilitationsziele (Tabelle 3).

Gemeinsam mit dem Rehabilitanden werden diese Ziele nach den individuellen Gegebenheiten definiert und ein zielführendes Behandlungskonzept festgelegt. Im Vordergrund stehen dabei die individuelle Schädigung bzw. das Schädigungsmuster (Impairment), Fähigkeitsstörungen zur Ausführung zweckgerichteter Handlungen (Disability) und Störungen der sozialen Stellung oder der Rolle des Betroffenen zur Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Sinne einer sozialen Beeinträchtigung (Handicap) [2]. Dies geschieht nach einer von der WHO vorgeschlagenen internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (International Classification of Functioning, Disability and Health, „ICF“) [3].

Die Rehabilitation von Patienten mit urogenitalen Tumoren verfolgt drei Zielsetzungen die je nach zugrunde liegendem Tumor unterschiedlich akzentuiert angeboten werden müssen:

1. *Medizinische* Rehabilitation
   durch Information, Anleitung, Training und spezifische Therapieverfahren
2. *Psycho-Onkologische* Rehabilitation
   unter Berücksichtigung spezifischer Belastungsfaktoren und Interventionsmöglichkeiten
3. *Sozialmedizinische* Beratung und ggf. berufliche Rehabilitation

Medizinische Rehabilitation

Harninkontinenz

Nach radikalen Interventionen im Bereich des kleinen Beckens (z. B. radikale Prostatektomie, Zystektomie mit Neoblasenbildung) kommt es nahezu unvermeidlich zu Störungen der Blasenfunktion. Die Inzidenz einer postoperativen Inkontinenz, z. B. ein Jahr nach radikaler Prostatektomie, wird in der Literatur jedoch nach wie vor mit einer erheblichen Streubreite zwischen etwa 6 % [4] und 40 % [5, 6] angegeben. Ursäch-

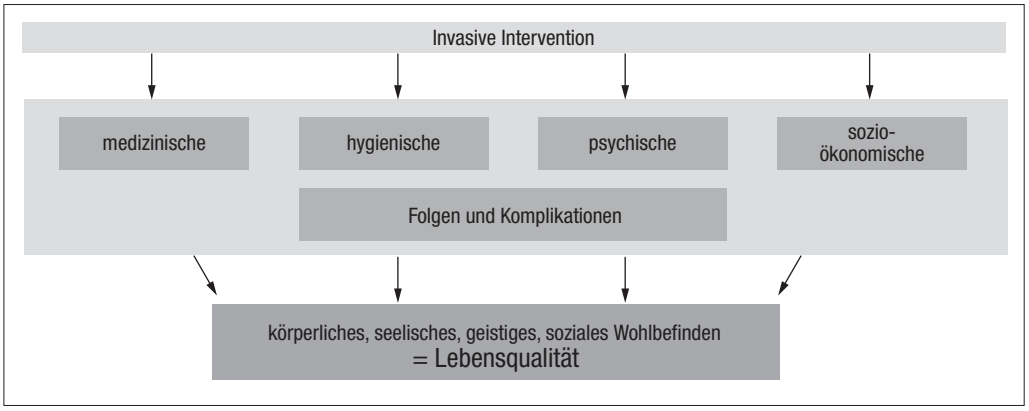


Abbildung 1. Postinterventionelle Morbidität.

Tabelle 3. Rehabilitationsziele nach invasiver Tumorintervention.

Erlernen eines multimodalen Kontinenztrainings
Ggf. Optimierung der bisherigen Hilfsmittelversorgung
Ggf. Erlernen der selbständigen Stomaversorgung
Erlernen und selbständiges Anwenden der Behandlungsoptionen bei erektiler Dysfunktion
Steigerung der allgemeinen Leistungs- und Ausdauerfähigkeit
Screening auf bisher unbekannte Risikofaktoren
Beeinflussung bestehender Risikofaktoren
Psychische Stabilisierung nach Krebsdiagnose und invasiver Therapie

lich hierfür sind sicherlich unterschiedlich angewandte Definitionen der Harninkontinenz ebenso wie die subjektiven Bewertungen durch therapiebeteiligte und -unbeteiligte Beobachter (zitiert in: [7]). Gleichfalls kontrovers diskutiert werden die Ursachen und der Einfluss einer Neuroprotektion für die postoperative Inkontinenz [8]. Defizite in der Funktion von externem Sphinkter und Beckenboden werden ebenso diskutiert wie Detrusorhyperaktivität, Reduktion der Blasenkapazität und neurovaskuläre Läsionen bzw. kombinierte Ursachen. Für die funktionelle Erklärung einer meist im Vordergrund stehenden Belastungsinkontinenz hat sich das Transmissionskonzept der Kontinenz bewährt. Während die Ruhekontinenz durch den Tonus des Sphinkter externus urethrae sichergestellt wird (Abbildung 2a), wird die Kontinenz unter physiologischen Bedingungen bei intraabdominneller Druckerhöhung dadurch erreicht, dass dieser Druck über Prostata und Beckenboden passiv komprimierend auf die Urethra übertragen wird. Bei Männern wird ein Großteil dieses Transmissionsdruckes durch die Prostata vermittelt. Eine aktiv reflektorische Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur verstärkt bei beiden Geschlechtern die Drucktransmission (Abbildung 2b).

Wie bei der Frau wird die Belastungsinkontinenz nach einer Prostatektomie aggraviert durch eine häufig begleitende Beckenbodeninsuffizienz (Koordinations-, Kraft- und Ausdauerdefizit der Beckenbodenmuskulatur), u. a. bedingt durch schwere körperliche Tätigkeit, fehlendes Körperbewusstsein, Übergewicht, Bindegewebsschwäche u.v.a.m. In Belastungssituationen übersteigt der intraabdominelle und konsekutiv intravesikale Druck den aus passiver und aktiver Drucktransmission resultierenden urethralen Verschlussdruck. Es kommt zu ungewolltem Urinverlust (Abbildung 3).

Bestätigung findet dieses Konzept der Kontinenz durch die klinische Beobachtung, dass die wenigsten Patienten nach einer Prostatektomie unter Ruhebedingungen (ausreichender Verschlusstonus des externen Sphinkters) ungewollt Urin verlieren. Erst eine intraabdominelle Drucksteigerung, typischerweise Husten, Aufstehen oder Hinsetzen, führt zu unkontrolliertem Urinverlust.

Hilfsmittelversorgung

Gerade in der frühen postoperativen Phase sollte versucht werden, durch eine individuelle und situationsadaptierte Versorgung mit aufsaugenden (Vorlagen, Einlagen, Tropfenfängern) oder sammelnden (Kondomurinale) Produkten eine vorübergehende Erleichterung der behindernden Situation zu erreichen. Keinesfalls darf die Optimierung der Hilfsmittelversorgung das Ziel einer kausalen Therapie behindern oder sie gar ersetzen. Von vielen Patienten werden vor allem aufsaugende Hilfsmittel („Windeln“) ohnehin als außerordentlich lästig und diskriminierend empfunden (psychologisches Phänomen der Regression, Zurückversetzung auf die Versorgungsstufe eines Kleinkindes). Größtes Augenmerk ist daher auf eine dynamische, d. h. an den erreichten Kontinenzgrad angepasste Versorgung hinsichtlich Größe, Qualität (vor allem Saugfähigkeit durch gelbildenden Kern und rücknässeschützende Oberfläche, Profilierung zur raschen Ableitung bei Anflutung größerer Urinmengen), Passform, Tragekomfort u.ä. zu richten. Einheitsgrößen und die „Zellstoffwindel

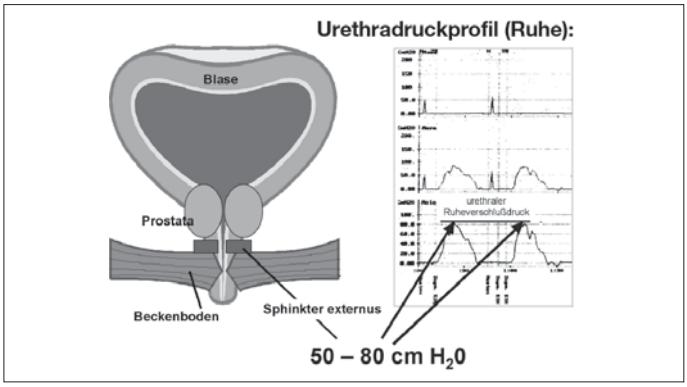


Abbildung 2a. Physiologie der Kontinenz unter Ruhebedingungen.

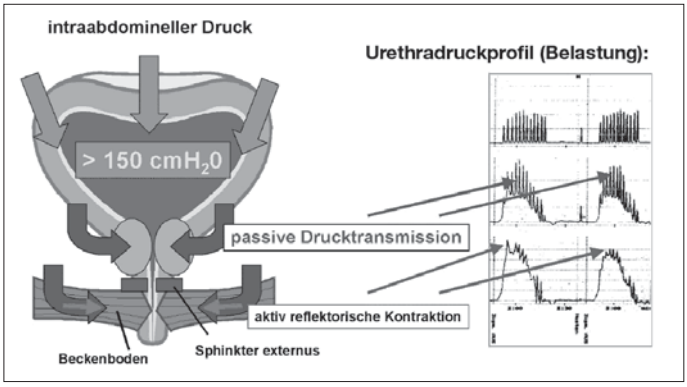


Abbildung 2b. Physiologie der Kontinenz unter Belastung.

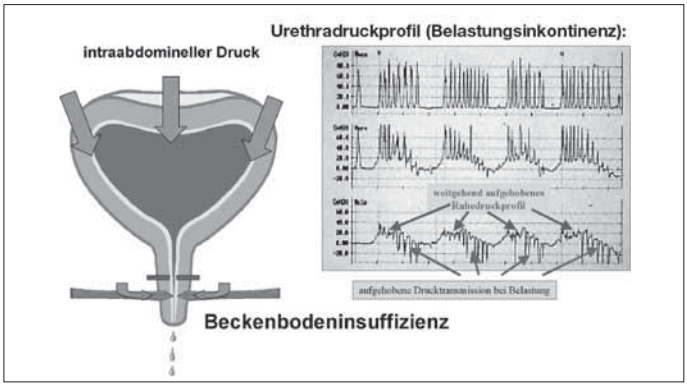


Abbildung 3. Belastungsinkontinenz bei Beckenbodeninsuffizienz.

von der Rolle“ sollten endgültig aus dem Versorgungsrepertoire verbannt werden. Entscheidend für die Versorgung ist daneben die Anleitung für einen sachgerechten Umgang und ein Training der regelrechten Handhabung.

Qualifiziertes Kontinenztraining: Prinzip des Biofeedbacktrainings

Für die Beurteilung der spontanen Kontinenzrate wird in der Literatur eine postoperative Latenz von einem bis eineinhalb Jahren veranschlagt. Durch ein qualifiziertes, multimodales

Kontinenztraining (einer Kombination aus qualifizierter Physiotherapie, Elektrostimulation und/oder apparativem Biofeedback und Anwendungstraining unter Alltagbedingungen) lässt sich für die Mehrzahl der Patienten diese Zeit auf wenige Wochen bis Monate verkürzen. Durch konsequentes Training der insuffizienten Beckenbodenmuskulatur wird einerseits die Koordinationsfähigkeit, andererseits die muskuläre Ausdauer und Kraft gestärkt.

Voraussetzung für ein erfolgreiches konservatives Kontinenztraining ist die Fähigkeit, den Beckenboden korrekt selektiv und willkürlich zu kontrahieren. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass nur ein geringer Teil der Patienten über ein ausreichendes Körperbewusstsein verfügt. Der größte Teil kann den Beckenboden – auch nach sorgfältiger verbaler Instruktion – nicht selektiv kontrahieren. Die meisten Patienten setzen (unbemerkt) artifizielle Muskelgruppen (Abdominal-, Glutäal- und Oberschenkelmuskulatur) ein und „vergessen" daneben häufig auch noch zu atmen. Dadurch wird das Training nicht nur als sehr anstrengend empfunden, sondern führt meist auch nicht zum Ziel. Durch Anwendung der Prinzipien des Biofeedbacks kann das therapeutische Ergebnis optimiert werden. Biofeedback ist eine Methode, die durch die zeitgleiche Rückmeldung normalerweise nicht bewusster körperlicher Funktionen die bewusste Kontrolle über diese Funktionen ermöglicht, beispielsweise den regelrechten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur unter Belastung.

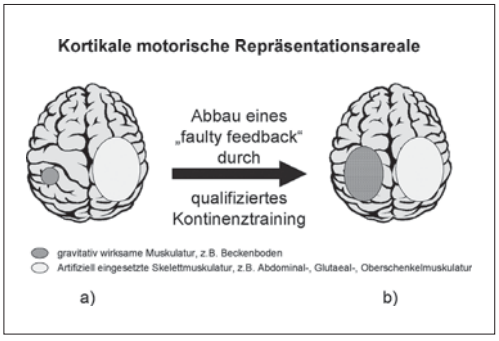


Abbildung 4a und 4b. Motorische Repräsentationsareale im zerebralen Kortex. a) vor dem Training; b) nach dem Training.

Physiologische Afferenzen (z. B. Muskel-, Sehnen- und Gelenkspindeln) melden den aktuellen Funktionszustand der Muskulatur ständig an das zentrale Nervensystem (ZNS), beispielsweise den motorischen Kortex. Biofeedbackverfahren aktivieren zusätzliche Afferenzen (optisch, akustisch oder taktil), so dass der Patient die so trainierte Muskulatur stärker wahrnimmt. Gleichzeitig lassen sich neuronale Regelkreise optimieren und die zentralnervöse Kontrolle verbessern [9].

Infolge der modernen Lebensweise mit überwiegend sitzender Tätigkeit und Bewegungsmangel sind die Repräsentationsareale gravitativ wirksamer Muskelgruppen (z. B. autochtone Rücken- und Beckenbodenmuskulatur) innerhalb des motorischen Kortex im Vergleich zu denen der Skelettmuskulatur (z. B. der Abdominal-, Glutäal- und Oberschenkelmuskulatur) gering ausgeprägt (Abbildung 4a). Die Intensität des propriozeptiv vermittelten Feedbacks hängt jedoch von der relativen Stärke einer Muskelkontraktion ab: eine ungenügende Willkürkontrolle der Beckenbodenmuskulatur bei gleichzeitiger „kompensatorischer" Kontraktion von Skelettmuskulatur (Abdominal-, Glutäal-, Oberschenkelmuskulatur) maskiert dann die ohnehin schwachen sensorischen Beckenbodensignale zusätzlich. Im ZNS kommt es zwangsläufig zu einer verstärkten Kontraktion artifiziell eingesetzter Muskulatur („faulty feedback"). Das ist nicht nur kontinenzunwirksam, sondern kann auch den Druck auf Blase und Schließapparat verstärken [10]. Konsekutiv kann sich die Belastungsinkontinenz aggravieren. Ziel eines multimodalen Kontinenztrainings ist es daher, die Repräsentationsareale der Beckenbodenmuskulatur relativ zu vergrößern (Abbildung 4b).

Nach wie vor weit verbreitete Kneifübungen („Kneifen Sie die Gesäßbacken zusammen, bis ein Geldstück die Prägung verliert") unterstützen daher lediglich dieses „faulty feedback". Sie müssen daher endgültig aus dem Repertoire sogenannter „Empfehlungen zur Beckenbodengymnastik" gestrichen werden.

Personelles Biofeedback: Physiotherapie

Voraussetzung für ein erfolgreiches Kontinenztraining ist zunächst die Vermittlung basaler anatomischer und physiologischer Kenntnisse.

Die Visualisierung der anatomischen Verhältnisse im Bereich des kleinen Beckens und die taktile Begleitung des Patienten (Tastung des eigenen Beckenbodens durch den Patienten und fortlaufende Korrektur durch den Therapeuten während des aktiven Trainings) sind für einen gezielten Abbau des „faulty feedback“ wegweisend. Unter qualifizierter therapeutischer Anleitung trainiert der Patient kontinuierlich den bewussten, isolierten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur unter Belastung (z. B. Husten, Heben, Aufstehen, Springen, Treppensteigen etc.). Dies verbessert nach einiger Zeit spürbar seine Kontinenz unter Alltagsbedingungen (Koordinationsoptimierung). Daneben führt ein gezieltes Muskeltraining zu Muskelhypertrophie und steigert konsekutiv Ausdauer und Kraft, indem die Anzahl rekrutierter motorischer Einheiten und die Exzitationsfrequenz erhöht werden (neurale Adaption) [11, 12].

Nicht selten findet sich postoperativ jedoch ein stark tonisierter bzw. infolge der starken Tonisierung „überforderter“ und daher weitgehend „schlaffer“ Beckenboden. Bei einer derartigen Befundkonstellation sind zunächst relaxierende Verfahren durch den Physiotherapeuten indiziert. Jede Form von tonisierendem oder Krafttraining einschließlich apparativer Verfahren (Elektrostimulation, apparatives Biofeedback) wäre in dieser Situation kontraproduktiv, da sie zu einer weiteren Überforderung der Muskulatur beitragen würde. Mit gutem Erfolg kann nach initialer Erhebung des Beckenbodenstatus auch apparatives Biofeedback zur Relaxation des Beckenbodens indiziert werden.

Obwohl die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie die Begleitung des Patienten durch einen Therapeuten ist, zeigt sich die Ausbildung an deutschen Physiotherapieschulen für diese Indikation nicht zufriedenstellend [13]. Nur sehr wenige Schulen haben ein zeitlich und inhaltlich Erfolg versprechendes Ausbildungskonzept in ihren Lehrplan integriert. Eine intensive Nachschulung und Qualifizierung durch entsprechend erfahrene Zentren muss helfen, diese Lücke zu schließen. Insbesondere die Ausbildung in der Technik der manuellen Untersuchung des Beckenbodens und die digitale Kontrolle des Trainings muss intensiv vorangetrieben werden.

Apparatives Biofeedbacktraining

Sobald der Patient gelernt hat, seinen Beckenboden sicher und selektiv zu kontrahieren, kann das Kontinenztraining durch apparatives Biofeedback unterstützt werden. Oberflächensonden und rektal oder vaginal eingeführte Sonden können die EMG-Aktivität oder Druckänderung bei Beckenbodenkontraktion und -relaxation ableiten und in optische und/oder akustische Signale umwandeln. Dabei verdeutlicht entweder eine steigende Anzahl aufleuchtender Signallämpchen oder ein höherfrequent werdendes Tonsignal die zunehmende Beckenbodenkontraktion. Dadurch erhält der Patient eine zeitgleiche Rückmeldung über den Funktionszustand seines Beckenbodens und lernt im Lauf des Trainings, ihn zunehmend sicher zu kontrollieren.

Voraussetzung für ein optimales Ergebnis des apparativen Biofeedbacktrainings ist ebenfalls die Fähigkeit des Patienten, den Beckenboden ohne den Einsatz artifizieller Muskelgruppen selektiv zu kontrahieren. Anderenfalls wird durch ein „faulty feedback“ der Einsatz kontinenzunwirksamer Muskelgruppen verstärkt und das therapeutische Ergebnis in Frage gestellt. Unbedingte Voraussetzung für die Verordnung eines apparativen Biofeedbacktrainings, z. B. mit kleinen, handlichen Mobilgeräten, die auch für den Einsatz unter häuslichen Bedingungen geeignet sind, ist die Anleitung zu einer sicheren selektiven Beckenbodenkontraktion durch einen erfahrenen Therapeuten. Die Angewohnheit, den Patienten lediglich in die Gerätefunktionen einzuweisen, auf die initiale Beckenbodenschulung zu verzichten und sich auf akustische oder optische Signale zu verlassen, ist eine wesentliche Ursache für das oft kritisierte Versagen dieser Therapieform. Alternativ können mehrkanalige Geräte eingesetzt werden. Hier werden neben dem Beckenbodensignal gleichzeitig die Signale einer oder mehrerer artifizieller Muskelgruppen abgeleitet. Ziel des Trainings ist es, eine hohe Signalintensität für den Beckenboden möglichst ohne gleichzeitige Signale für die artifiziellen Muskelgruppen zu erreichen.

Bei konsequentem Training erhöhen sich durch den bewussteren und koordinierten Einsatz der Beckenbodenmuskulatur in Alltagssituationen

Schnelligkeit, Kraft und Ausdauer der Muskelkontraktion. Durch die optimierte reflektorische Kontraktionsleistung des Beckenbodens in Stresssituationen mit Zunahme des intraabdominellen Drucks bessert sich die Belastungsharninkontinenz bzw. erlangt der Patient seine Kontinenz zurück.

Kann nach etwa zehn bis 14 Tagen konsequenten Kontinenztrainings keine Verbesserung der Kontinenz erreicht werden, hat sich der Einsatz einer Videoendoskopie für ein optisches Biofeedback bewährt. Mit einem flexiblen Endoskop wird der Sphinkter externus eingestellt. Meist kann eine bei den Patienten latent vorhandene Angst, während der Operation sei es zu einer Verletzung des Sphinkters gekommen, sofort ausgeräumt werden, da der Patient die Tonisierung über die gesamte Zirkumferenz erkennt und die Möglichkeit zur willkürlichen Verstärkung realisiert. Durch Retraktion des Instrumentes um eine kurze Distanz kann die willkürliche Kontraktion des Beckenbodens optisch erkannt werden. Die Ursache einer persistierenden Inkontinenz besteht in der überwiegenden Zahl der Fälle in einer fehlenden Koordination von Sphinkter externus und Beckenboden bei intraabdomineller Drucksteigerung. Das bedeutet, dass es bei Husten, Aufrichten oder Valsalva-Manöver nicht zu einer Kontraktion, sondern zu einer offensichtlichen Relaxation des Verschlussapparates (Sphinkter externus und Beckenboden) kommt, mit konsekutivem Urinabgang. Unter Sicht wird in der Folge solange trainiert, bis der koordinierte Blasenverschluss sicher beherrscht wird. Meist genügt eine einzige Sitzung dieser Art, um eine (deutliche) Verbesserung der Muskelkoordination und damit der Kontinenz zu erzielen. Gelegentlich finden sich weitere endoskopische Pathologika, die Ursache einer prolongierten Kontinenzstörung sein können, z. B. nicht abgeschlossene Wundheilung, Leckagen, Anastomosenengen u.ä..

Elektroneurostimulation

Die intermittierende anale, vaginale oder oberflächliche kutane Elektrostimulation des Nervus pudendus führt zu einer wiederholten Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur. Diese nimmt der Patient bewusst wahr und kann so ihren Einsatz isolierter trainieren. Daneben wird die Elektrostimulation für ein gezieltes Krafttraining eingesetzt. Unter physiologischen Bedingungen werden die motorischen Einheiten (von dem selben Motoneuron innervierte Muskelfasern) eines Muskels durch nervale ZNS-Impulse asynchron aktiviert und kontrahieren sich dadurch zu unterschiedlichen Zeiten. Kontraktion und Entspannung verschiedener motorischer Einheiten ermöglicht eine gleichmäßige Kontraktion und Kraftverteilung im Muskel, während sich die nicht kontrahierenden Elemente erholen. Dadurch wird eine Dauerkontraktion ermöglicht. Eine Kraftsteigerung lässt sich erreichen, indem zusätzliche motorische Einheiten einbezogen werden oder die nervale Impulsfrequenz erhöht wird. Physiologische Muskelarbeit erfolgt bei niedrigen bis mittleren Impulsfrequenzen (<< 50 Hz). Dadurch werden überwiegend motorische Typ-I-Fasern (slow-twitch fibres: kontrahieren weniger schnell und kräftig, ermüden langsam; von dünner Axonfaser versorgt, daher höhere Reizschwelle) angesprochen. Bei hoher Kraft oder Dauerleistung werden durch höhere Impulsfrequenzen (> 50 Hz) zusätzlich Typ-II-Fasern (fast-twitch fibres: kontrahieren schnell und kräftig, ermüden rasch; von dicker Axonfaser versorgt, daher niedrigere Reizschwelle) einbezogen. Durch Stimulation mit faradischem Strom lassen sich die physiologischen Verhältnisse zur Muskelaktivierung umkehren. Aufgrund der geringeren Reizschwelle werden zunächst Typ-II-Fasern, erst bei entsprechender Erhöhung von Reizfrequenz und -stärke auch Typ-I-Fasern angesprochen. Liegt die Stimulationsintensität (Stromstärke) hoch genug und beträgt die Stimulationsfrequenz mehr als 50 Hz, können sämtliche Muskelfasern erreicht und im stimulierten Areal eine tetanische Kontraktion ausgelöst werden. Um die Beckenbodenmuskulatur zu kräftigen, ist eine maximale, erschöpfende Kontraktion gefolgt von einer ausreichend langen Erholungsphase nötig. Nur so können die intramuskulären Energiespeicher aufgefüllt und die Funktion der motorischen Endplatte wieder hergestellt werden. Eine (physiologische) Stimulationsfrequenz um 50 Hz wird als ausreichend angesehen. Höhere Frequenzen führen zu einer rascheren Ermüdung. Um eine Depolarisation und damit eine Kontraktion auszulösen, müssen Dauer und Stärke

des Impulses einen Mindestwert überschreiten. Die Steigerung eines oder beider Parameter verstärkt die Muskelkontraktion. Abhängig von der Ausbildung des Unterhautfettgewebes (Isolation!) werden bei Stromstärken von etwa 100 mA die motorischen Einheiten angesprochen. Bei noch höherer Stromstärke nimmt die Kraft nicht mehr wesentlich zu [14, 15].

Daneben kann die Elektroneuromodulation über eine Reflexinhibition wirksam einer begleitenden Detrusorhyperaktivität entgegenwirken [16, 17].

Training unter Alltagsbedingungen

Entscheidend für einen dauerhaften Behandlungserfolg ist die Integration der erlernten Beckenbodenkoordination in Alltagssituationen. Wenig sinnvoll ist daher die Konzentration auf wenig realitätsnahe Bewegungsabläufe, z. B. Hüpfen auf Bällen und Bodenübungen. Es gilt, den ungewollten Urinverlust unter Belastungsbedingungen des Alltags, z. B. Treppensteigen, Heben von Gegenständen oder sportlicher Betätigung zu vermeiden. Durch entsprechende Begleitung lernt der Betroffene, dieses Verhalten zunehmend weniger bewusst als vielmehr reflektorisch in den Alltag überzuführen.

Erektile Dysfunktion

Nicht nur die Beeinträchtigung der Kontinenz, sondern vor allem eine gestörte Sexualfunktion nach radikaler Tumorintervention wird von vielen Betroffenen als starker, die Lebensqualität beeinträchtigender Faktor erlebt [18]. Durch zunehmend subtilere Interventionsverfahren (z. B. bilateraler Erhalt relevanter neurovaskulärer Strukturen) kann die spontane Erektionsfähigkeit bei einem immer höher werdenden Anteil von Behandelten erhalten werden. Trotzdem darf nicht übersehen werden, dass diese spontane Erektionsfähigkeit nicht in jedem Fall unmittelbar nach der Radikaloperation erwartet werden kann. Mitunter muss mit einer längeren Latenz von einem Jahr und länger gerechnet werden [19]. Um degenerative Veränderungen des Schwellkörpers mit zunehmender Fibrosierung möglichst zu verhindern, sollte baldmöglich postoperativ mit einer adäquaten Schwellkörperrehabilitation begonnen werden. (Siehe auch Kapitel „Erektile Dysfunktion“).

Auch wenn die Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren, nicht zuletzt durch die Einführung von PDE-5-Inhibitoren, eine deutliche Verbesserung erfahren haben, gibt es noch immer keine „optimale“ Therapie. Vielmehr muss der behandelnde Arzt versuchen, aus den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten (PDE-5-Inhibitoren, Vakuumerektionshilfesystem (VEHS), Schwellkörperautoinjektionstherapie (SKAT), Medicated urethral System for Erection (MUSE) und Penisprothetik) die individuell geeignete Option für den Patienten zu wählen. Dabei sollte unbedingt vermieden werden, eigene Vorurteile und Bewertungen hinsichtlich der Indikation zur Behandlung und der verschiedenen Optionen auf den Patienten zu projizieren. Die meisten Männer akzeptieren zwar bei Diagnose einer Malignomerkrankung nach entsprechender Aufklärung zunächst auch einen sehr wahrscheinlichen Verlust der Erektionsfähigkeit und argumentieren mit einem meist ohnehin bereits abgeflachten Sexualleben. Trotzdem führt der (zumindest passagere) Verlust der erektilen Potenz auch zu einer mitunter erheblichen psychosozialen Beeinträchtigung [20]. Etwa zwei Drittel der Männer erleben den „Verlust der Männlichkeit“ mit reduziertem Selbstbewusstsein. Zu einer Beeinträchtigung der Partnerschaft kommt es bei etwa einem Drittel und zu einer Beendigung der Beziehung aufgrund der Potenzstörung bei ungefähr 20 % der betroffenen Männer. Nicht selten werden auch Alterationen in den alltäglichen Beziehungen zu Freunden und Kollegen beschrieben [21].

In der frühen postinterventionellen Phase wird die gestörte Sexualität von der überwiegenden Zahl der Betroffenen noch nicht in diesem Ausmaß erlebt. Genießt präinterventionell meist der Wunsch nach kurativer Therapie oberste Priorität, bedingt postinterventionell eine mehr oder weniger ausgeprägte Kontinenzstörung die vordergründigste Beeinträchtigung der Lebensqualität. Nach Abklingen dieser akuten Belastungen im Zusammenhang mit Diagnosestellung und invasiver Therapie gewinnt jedoch das Thema erektile Dysfunktion zunehmend an Bedeutung. Darüber und über potentielle Folgen einer prolongierten Schwellkörperrehabilitation (Cor-

pus-Fibrose!) sollten die Betroffenen frühzeitig postinterventionell informiert werden. Der Beratungsbedarf ist groß. In einer konsekutiven Behandlungsserie von 326 Patienten (Durchschnittsalter 63,7 (47–78) Jahre) nach radikaler Prostatektomie haben alle (!) Patienten, unabhängig von Alter, Kontinenzgrad, Tumorausdehnung und erektionsprotektiver Durchführung der Operation, das Angebot einer Einzelberatung über mögliche Behandlungsoptionen wahrgenommen. 171 Patienten (52,5 %) haben in der Folge Termine für einen Behandlungsversuch (mit PDE-5-Inhibitoren, VEHS oder SKIT/SKAT) vereinbart. 155 Patienten (47,5 %) lehnten eine weitere Behandlung ab [22]. Zum möglichen Grund für diesen hohen Beratungsbedarf zitieren Zettl und Hartlapp [23] einen 69-jährigen Patienten nach radikaler Prostatektomie: „ ... Eigentlich sollte es kein großer Verlust sein, dass ich nach der Therapie keine Erektion mehr bekommen kann, weil ich nur noch sehr selten mit meiner Frau schlafe. Aber das Gefühl, dass ich könnte, wenn ich wollte, war mir immer sehr wichtig“.

Unverändert existieren darüber hinaus eine Reihe von Indizien dafür, dass die sexualmedizinische Betreuung und Rehabilitation vor allem weiblicher Patienten bisher nicht in optimalem Umfang erfolgt [24].

Spezielle Rehabilitation nach invasiven urologischen Interventionen

Besonderheiten nach Zystektomie und Harnableitung

Nach einer radikalen Zystektomie können zusätzliche spezifische Probleme auftreten. Spezielle Operationstechniken, aber auch die Verwendung von mehr oder weniger langen Darmsegmenten zur Harnableitung können zu veränderten Druckverhältnissen im Harntrakt führen. Hier gilt es, besonders den oberen Harntrakt vor typischen Folgeschäden (Infektionen, Reflux, Harnstauung, Stauungsnephropathie, progrediente Niereninsuffizienz) zu schützen.

Metabolische Störungen

Die veränderten pathophysiologischen Gegebenheiten durch die Verwendung von Darmschleimhaut können zu mitunter gravierenden metabolischen Veränderungen führen. Insbesondere gilt es, ausgeprägte Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu erkennen. Sie sind vor allem abhängig von der Größe der urinbenetzten Darmoberfläche, der Kontaktzeit des Urins mit der Darmmukosa und der Zusammensetzung des Urins (auch abhängig von der Art des gebildeten Neoreservoirs, der Nierenfunktion und den Ernährungsgewohnheiten). Daneben können auch die veränderten körperlichen Anforderungen in der frühen Phase der Rekonvaleszenz (steigende körperliche Belastbarkeit, dynamische Veränderungen der Katabolie, Ausmaß der Harninkontinenz, Wundheilung u.a.) zu starken Schwankungen führen. Über die aktive, energieverbrauchende Rückresorption von Chlorid-Ionen aus dem Urin durch die Darmschleimhaut der Neoblase, weniger häufig auch bei Conduits, werden aus Gründen der Elektroneutralität Protonen resorbiert und/oder Bikarbonat sezerniert (Abbildung 5).

Der Base-Exzess im Rahmen einer hyperchlorämischen Azidose kann mitunter erhebliche Ausmaße annehmen. Eine regelmäßige (mindestens wöchentliche, bei entsprechender Symptomatik situationsadaptierte) Blutgasanalyse ist als obligat zu betrachten. Die initial bewährte Gabe von 3–1 g Natriumbikarbonat täglich wird dann abgelöst von einer bedarfsadaptierten Substitution.

Ebenso kann es durch die Ausschaltung verschiedener Darmsegmente mit konsekutiver Entstehung von Malabsorptionssyndromen (z. B. von Gallensäuren, Vitamin B12, Kalzium, Vitamin D u.v.a.m.) zu Stoffwechselstörungen kommen. Noch immer fehlen ausreichende

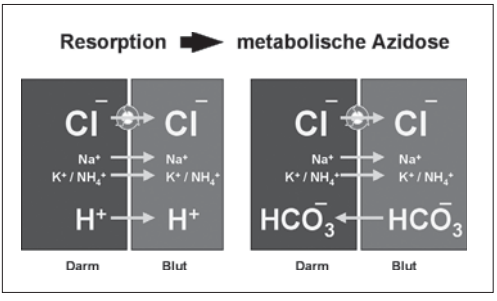


Abbildung 5. Pathophysiologie der hyperchlorämischen metabolischen Azidose bei Darmersatzblase.

Langzeiterfahrungen und umfassende Studien, die sich mit derartigen Fragestellungen qualifiziert auseinandersetzen. Allerdings sollte unter Berücksichtigung der teilweise wenig ausgewogenen Ernährung unserer Gesellschaft nicht von vorneherein von ausreichenden Substratspiegeln und gefüllten Nährstoffspeichern ausgegangen werden und daher die Indikation zu einer entsprechenden „orthomolekularen" Substitution stoffwechselrelevanter Nährstoffe nach adäquater Diagnostik großzügig gestellt werden.

Osmolaritätsausgleich intestinaler Harnreservoire

Die pathophysiologischen Besonderheiten intestinaler Harnreservoire umfassen auch den Osmolaritätsausgleich konzentrierten Urins. Im Darmlumen, und damit auch in der Neoblase, kann im Vergleich zu Serum (ca. 280 mOsmol/l) kein höherer Konzentrationsgradient als maximal 380 mOsmol/l aufrecht erhalten werden. Bei Urinkonzentrationen um 1000 mOsmol/l kommt es daher zu einer (starken) Sekretion von freiem Wasser durch die Schleimhaut des Harnreservoirs. Vor allem bei älteren Menschen mit reduziertem Durstgefühl besteht infolge der gesteigerten Flüssigkeitsausscheidung die Gefahr einer Exsikkose. Als obligat gilt daher die Schulung hinsichtlich einer ausgewogenen Flüssigkeitsbilanzierung.

Harnableitung bei Urostomie

Bei Anlage kontinenter Stomata (Pouchblasen) sollte die Durchführung des intermittierenden Katheterismus in ausreichender Frequenz und adäquater (steriler) Technik überprüft und ggf. bis zu sicherem Beherrschen nachgeschult werden. Durch die Bereitstellung verschiedener Kathetersysteme (Spitze, Beschichtung, Gleitmittelanwendung etc.) kann der Patient das für ihn individuell am besten geeignete System erproben.

Ebenso muss bereits in der frühen postoperativen Phase die selbstständige Versorgung einer „nassen" Stoma-Anlage (z. B. Ileum-Conduit) trainiert und ggf. eine Optimierung auf das individuell bestmögliche Versorgungssystem (stets aus Sicht des Patienten!) vorgenommen werden. Dabei hat sich die Beschäftigung einer unabhängigen und firmenneutralen Fachpflegekraft für die Stomaversorgung bewährt.

Kontinenzversorgung bei orthotoper Neoblase

Auch bei der Anlage einer orthothopen Neoblase kann durch ein qualifiziertes Kontinenztraining rasch eine gute Tageskontinenz erreicht werden. Als stark störend erlebt wird eine mitunter jedoch länger persistierende nächtliche Inkontinenz, u.a. infolge der fehlenden sensorischen Rückmeldung des Füllungszustandes und der nächtlichen Relaxation der Verschlussmuskulatur. Die noch immer weit verbreitete Praxis, in ein- bis zweistündlichen Intervallen die Blase zu entleeren, führt zu einer starken Beeinträchtigung des physiologischen Schlafverhaltens. Über die potentiellen Risiken und Komplikationen eines iatrogenen Schlafentzuges wird an anderer Stelle umfassend berichtet. Bei Männern empfiehlt sich nachts die Verwendung eines Kondomurinals. Mit zunehmender Beckenbodenkompetenz und Tageskontinenz verbessert sich auch die nächtliche Kontinenz. Im weiteren Verlauf kann in der Regel bald auf die Verwendung des Kondoms verzichtet werden. Ein negativer Einfluss auf die Trainingscompliance tags musste bisher nicht festgestellt werden. Ein Pendant für die Anwendung bei der Frau befindet sich derzeit in klinischer Erprobung.

Schleimbildung intestinaler Harnreservoire

Bei übermäßiger Schleimbildung, insbesondere bei Retention und konsekutiver Blasenentleerungsstörung, sollten regelmäßige Blasenspülungen (streng steril, Niederdruck, Cave: Reflux kontaminierten Urins) und ggf. ein systemischer Schleimlöser (z. B. Acetylcystein) indiziert werden.

Darmfunktionsstörung nach Anlage intestinaler Harnreservoire

Nicht selten kommt es in den ersten Wochen nach Zystektomie und Unterbrechung der Darmkontinuität zu Störungen der Darmmotilität, gelegentlich mit den Symptomen eines Subileus oder Ileus. Nach Ausschluss einer mechanischen Ursache kann durch die Verabreichung cholinerger Stimulantien (prä- oder postsynaptisch) meist eine rasche Linderung erreicht werden. Durch frühzeitige manuelle und apparative Kolonmassagen lassen sich ausgeprägtere Symptome eines Subileus oder Ileus meist sicher vermeiden.

Lymphdrainage und komplexe physikalische Entstauungstherapie

Häufig werden im Rahmen radikaler Operationen im Bereich des kleinen Beckens Lymphknoten entfernt. Die konsekutive Beeinträchtigung der physiologischen Lymphabflusswege kann zu einem sekundären Lymphödem führen. Als Therapie der Wahl gilt die manuelle Lymphdrainage in Kombination mit komplexer physikalischer Entstauungstherapie (Kompression, Hochlagerung, Atem- und Bewegungstherapie). Nicht selten entstehen im operierten Bereich mitunter ausgedehnte lokale Lymphstauungen (Lymphozelen). Daher erfolgt ein regelmäßiges sonographisches Screening. Bei hämodynamisch relevanter Auswirkung auf den venösen Abstrom mit hohem Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder subjektiv stark störender Beeinträchtigung (vor allem starken Schmerzen) besteht die Indikation zur Einlage einer Drainage unter strengsten aseptischen Kautelen und sonographischer Kontrolle. Eine isolierte Punktion, ggf. mit simultaner Injektion verschiedener Pharmaka zur „Sklerosierung" von Lymphgefäßen, ist meist nicht effektiv und birgt ein hohes Infektionsrisiko. Bei persistierender Lymphorrhoe aus einer eingelegten Drainage besteht vielmehr die Indikation zur (laparoskopischen) peritonealen Fenestration.

Anastomosenenge

Die narbige Abheilung der vesikourethralen Anastomose führt mit einer Häufigkeit von bis zu 30 % der Patienten nach Prostatektomie oder Zystektomie zu einer Abschwächung des Harnstrahles, Dysurie und gelegentlich Restharnbildung. Wird durch das wiederholte Screening mittels Uroflowmetrie und sonographischer Restharnkontrolle eine Anastomosenenge diagnostiziert, kann durch eine sorgfältige Bougierung in Lokalanästhesie die infravesikale Obstruktion beseitigt werden. Gelingt dies nicht, sollten keine weiteren Manipulationen vorgenommen und der Patient zurück an die operierende Klinik überwiesen werden zur Indikation einer Fadenlösung unter Sicht bzw. einer Urethrotomie.

Psycho-Onkologische Rehabilitation

Nach der Diagnose einer Tumorerkrankung steht neben der primären Traumatisierung durch die Diagnose „Krebs" vor allem eine jahrelang anhaltende Angst vor Rezidiven oder Metastasen im Vordergrund. Aber auch die Auseinandersetzung mit einem veränderten Körperbild (Stoma!) sowie die Beeinträchtigung von Körperfunktionen (z. B. Blasenfunktion, erektile Potenz) stellen seelisch belastende Faktoren dar. Die ärztlich-psychologische Betreuung muss sich deshalb ganz besonders an folgenden häufig geäußerten Belastungsfaktoren orientieren:

- Angst vor Schmerzen, Hilflosigkeit, Arbeitsunfähigkeit
- Angst, nicht mehr ausreichend für die Familie sorgen zu können
- Angst vor gravierenden Störungen in Partner- und Freundschaftsbeziehungen
- Minderwertigkeits- und Schamgefühle
- Zunehmende Nervosität, Anspannung und Schlafstörungen
- Verlust von Sinn- und Zielperspektiven

Eine wesentliche Entlastung und Hilfestellung bei der Krankheitsverarbeitung können vor diesem Hintergrund ausführliche, geduldige, fachkompetente Einzelgespräche sowie auch Gruppengespräche mit Gleichbetroffenen unter fachkundiger Leitung (Arzt, Psychoonkologe) bieten. Entspannungstechniken (z. B. Autogenes Training, Feldenkrais-Methode) sind häufig eine wesentliche Hilfe bei der Krankheitsbewältigung. Der Hinweis auf und die Vermittlung zu krankheitsspezifischen Selbsthilfegruppen und vor allem auch an die psychosozialen Beratungsstellen der Bayerischen Krebsgesellschaft geben dem Patienten mehr Sicherheit, wenn er aus der klinischen Betreuung entlassen ist und neue oder erneut drängende Fragestellungen auftreten, besonders auch hinsichtlich der Alltagsprobleme.

Sozialmedizinische Beratung und berufliche Rehabilitation

Mit einer Tumorerkrankung entstehen in der Regel zahlreiche sozialmedizinische Probleme. Häufige Beratungsinhalte sind deshalb

- Information über sozialrechtliche Möglichkeiten und Hilfen
- Praktische Hilfe im Umgang mit Behörden (Schwerbehindertenausweis, Anerkennung von zusätzlichen Behinderungen)
- Beratung zum Schwerbehindertenrecht (Kündigungsschutz, steuerliche Vergünstigungen)
- Fragen zur Sozialversicherung (Krankenkassenleistungen, Krankengeld, Rentengeld, Leistungen der Arbeitsverwaltung)
- Pflege- und Haushaltsfragen (Wohngeld, Sozialhilfe)
- Probleme am Arbeitsplatz

Ärztlicherseits muss deshalb sehr gründlich und sorgfältig Stellung zur Belastbarkeit am Arbeitsplatz genommen werden. Einschränkungen, Behinderungen und Vorbeugemaßnahmen sollen den speziellen Gegebenheiten entsprechend mitgeteilt werden. Dazu gehören auch alle Fragen über berufliche Anpassung, Fortbildung und evtl. auch Umschulung. Die Einbeziehung des klinischen Sozialdienstes während der Rehabilitation und des arbeitsmedizinisch ausgebildeten Betriebsarztes beim Arbeitgeber muss deshalb möglichst frühzeitig erfolgen.

Sozialmedizinische Beurteilung

Körperliche Behinderungen als Folge der Tumorerkrankung und alle therapeutischen Maßnahmen sind für die verbliebene Leistung des Karzinompatienten von wesentlicher Bedeutung. Gerade bei andauernden Behandlungsmaßnahmen sind die Patienten längere Zeit arbeitsunfähig. Der maximale Zeitraum bis zur Aussteuerung durch die Krankenkasse liegt bei 18 Monaten Arbeitsunfähigkeit innerhalb von 3 Jahren.

Zum Abschluss einer meist stationär durchgeführten Rehabilitationsphase muss also zur Erwerbsfähigkeit Stellung bezogen werden. Durch Beschluss des Deutschen Bundestages und des Deutschen Bundesrates am 01.01.2002 wurde der Begriff „Rente wegen Erwerbsminderung“ eingeführt. Damit entfällt der § 44 SGB VI (Rente wegen Erwerbsunfähigkeit). Allerdings bleibt für Versicherte, die vor dem 02.01.1961 geboren wurden, das Risiko der Berufsunfähigkeit im Rahmen einer Vertrauensschutzregelung (§ 240 SGB VI) weiterhin abgesichert.

Die relevante sozialmedizinische Änderung betrifft auch eine neue zeitliche Abstufung des quantitativen Leistungsvermögens, die in „6 Stunden und mehr“, „3 bis unter 6 Stunden“ und „unter 3 Stunden“ unterteilt wird.

Teilweise erwerbsgemindert sind danach Versicherte, die wegen Krankheit oder Behinderung auf nicht absehbare Zeit außerstande sind, unter den üblichen Bedingungen des allgemeinen Arbeitsmarktes mindestens drei Stunden täglich erwerbstätig zu sein. Bei einem Leistungsvermögen über sechs Stunden sind die medizinischen Voraussetzungen einer Erwerbsminderung nicht erfüllt.

Für die sozialmedizinische Leistungsbeurteilung sind nicht allein die Diagnose oder eine Behinderung maßgebend, sondern entscheidend sind die daraus resultierenden Funktionseinschränkungen und deren Auswirkungen auf die Erwerbstätigkeit.

Berentungen wegen Erwerbsminderung werden im Regelfall immer zeitlich befristet. Nur wenn eine Wiederaufnahme jeglicher Erwerbstätigkeit aus medizinischen Gründen sicher auch für die Zukunft auszuschließen ist, kann von der Befristung abgesehen werden.

Eine Zeitrente darf dabei bis zu drei Jahren im voraus begrenzt werden. Eine Wiederholung dieser Zeitrente kann stattfinden, jedoch nicht über die Vollendung des 60. Lebensjahres hinaus. Bei ausschließlich gesundheitlichen Gründen kann die Zeitrente nur auf die Dauer von neun Jahren gewährt werden. Zu betonen ist hierbei, dass alleine die Diagnose eines Karzinoms nicht mit der Aufhebung der Leistungsfähigkeit gleichzusetzen ist. Auch die medizinisch

exakt erhobenen und wichtigen prognostischen Fakten einer Tumorerkrankung sind für die voraussichtliche Dauer einer Leistungseinschränkung und die Erfolgsaussichten rehabilitativer Maßnahmen nicht von Bedeutung. Die sozialmedizinische Beurteilung muss sich an dem „Ist-Zustand“ und nicht an den Prognosekriterien orientieren.

Neben der Tumorerkrankung oder etwaigen Therapiefolgen sind insbesondere Zweiterkrankungen bzw. eine Multimorbidität der Patienten entscheidend für die Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Es sind für die sozialmedizinische Beurteilung nicht die einzelnen mindernden Einschränkungen, sondern die Gesamtleistungsfähigkeit festzustellen.

Für das Selbstwertgefühl der Betroffenen, deren Lebensphilosophie und die Förderung sozialer Kontakte ist eine weitere Berufsausübung von großer Bedeutung. Da nicht selten auch ein befristeter Rentenbezug eine Kündigung des Arbeitsverhältnisses mit sich bringt, sind diese Aspekte bei einer Begutachtung von zentraler Bedeutung.

Berufliche Rehabilitationsmaßnahmen

Für die beruflichen Rehabilitationsmaßnahmen ist es wichtig, dass der Patient tumorfrei bzw. rezidivfrei ist und eine günstige prognostische Situation aufweist. Nur bei diesen Voraussetzungen werden aufwendige Umschulungen übernommen.

Bei Wiederaufnahme der ursprünglichen Berufstätigkeit müssen durch die Operation oder begleitende Therapiemaßnahmen aufgetretene Einschränkungen Berücksichtigung finden. Hier ist insbesondere die Möglichkeit einer Umgestaltung des Arbeitsplatzes, einer Versetzung innerhalb des Arbeitsteams oder eine Entlastung bei besonders ungünstigen Tätigkeiten von Bedeutung. Es ist daher sinnvoll, mit den Sozialarbeitern, der Rentenversicherung und dem Arbeitgeber Kontakt aufzunehmen.

Besonders bei manifestem Lymphödem sind Tätigkeiten mit stärkerer Beanspruchung der Beine durch langes Stehen und schwere handwerkliche Arbeiten unzumutbar. Auch andauernde Wärmeeinstrahlung ist ungünstig und sollte möglichst vermieden werden.

Eine stufenweise Wiederaufnahme der Erwerbstätigkeit können arbeitsunfähige Versicherte während und neuerdings auch unmittelbar nach einer medizinischen Rehabilitationsleistung mit Zahlung von Übergangsgeld durch die Rentenversicherung nutzen (§ 51 Abs 5, SGB IX).

Ist eine stufenweise Wiedereingliederung ins Berufsleben und damit die Wiederaufnahme der Erwerbstätigkeit erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich, kann dies auf Antrag durch die zuständige Krankenkasse unter Fortsetzung der Krankengeldzahlung ermöglicht werden.

Die vorgeschriebenen Abläufe sind strikt einzuhalten und daher ist eine intensive, genaue und zeitgerechte Beratung und Begleitung durch den Sozialdienst dringend zu empfehlen.

Dem Grundsatz „Rehabilitation geht vor Rente“ wird oftmals nicht ausreichend Beachtung geschenkt. Berufsfördernde Maßnahmen oder Hilfestellungen am Arbeitsplatz können für das weitere Befinden von Tumorpatienten günstiger sein als ein vielfach wohlwollend und gut gemeint geäußertes Verständnis für eine vorzeitige Berentung.

Rehabilitationsmaßnahmen

Anschlussrehabilitation (ARH)

Von der vorbehandelnden Klinik ist immer nach einer Primärtherapie (d. h. Operation oder Bestrahlung oder die Kombination beider Verfahren) ein sogenannter ARH-Antrag auszufüllen und dieser der nächstgelegenen, für diese Indikation zugelassenen Vertragsklinik zuzusenden (siehe Katalog der Deutschen Rentenversicherung Bund/Länder sowie der gesetzlichen Krankenkassen für den Indikationsbereich „Bösartige Geschwulsterkrankungen“). Vorher sollte jedoch zur raschen Terminabsprache eine telefonische Kontaktaufnahme mit der ARH-Klinik erfolgen. Die Aufnahme müsste möglichst kurzfristig, jedoch spätestens vier Wochen nach der Entlassung aus der Akutklinik vorgenommen werden.

Anträge für Rehabilitationsmaßnahmen

Rentenversicherungsträger

Deutsche Rentenversicherung Bund
(ehemals BfA)
01704 Berlin
Telefon: 030/865-22657 (Frau Dr. Voss)

Deutsche Rentenversicherung Länder
(ehemals LVA)
Zuständige Regionalstelle:
www.deutsche-rentenversicherung-(bundesland/bezirk).de

Deutsche Rentenversicherung Knappschaft/Bahn/See (KBS)
Piperstraße 14–18
44789 Bochum
Telefon: 0234/304-0

Allgemeines Servicetelefon der Deutschen Rentenversicherung
Telefon (kostenlos): 0800/10004800

Private Krankenversicherung
Bei privat krankenversicherten Patienten gelten Sonderregelungen für den Einsatz von Rehabilitationsmaßnahmen, die mit den Versicherten zu klären sind. In den meisten Fällen ist vor Aufnahme des Patienten eine Bestätigung der Kostenübernahme durch die Versicherung erforderlich.

Weitere stationäre Rehabilitationsmaßnahmen

über *Rentenversicherungsträger*
(§ 31/3 SGB VI)
und/oder
über *gesetzliche Krankenkassen* (§ 40/2 SGB V, in Verbindung mit § 111 SBG V)

Nach abgeschlossener Primärbehandlung (z. B. Operation/Bestrahlung) kann durch behandelnde Ärzte, Spezialambulanzen, niedergelassene Gebiets- und Hausärzte eine stationäre onkologische Nachbehandlung beantragt werden. Im Vordergrund stehen hier die Erkennung und Behandlung von Therapiefolgen mittels physikalischer Maßnahmen und spezieller Trainingsprogramme. Diese Rehabilitationsmaßnahmen können mehrfach in Anspruch genommen werden. Sie werden als AGM (Anschlussgesundheitsmaßnahme) oder HV (Heilverfahren) bezeichnet.

Anträge sind hier über den Hausarzt bzw. den behandelnden Arzt an die zuständige Krankenkasse oder den Rentenversicherungsträger (siehe oben) zu stellen. Die Prüfung und gegebenenfalls Genehmigung der Rehabilitationsmaßnahme zu Lasten der Krankenkasse erfolgt durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherungen. Dabei handelt es sich um reine Rehabilitationsmaßnahmen (keine weiterführende Diagnostik, keine Chemotherapie, keine akut zu behandelnde Symptomatik, die zu rascher Krankenhausbehandlung zwingt). Die dafür in Frage kommenden Rehabilitationseinrichtungen sind in den speziellen Katalogen der Rentenversicherungsträger sowie der gesetzlichen Krankenkassen aufgelistet.

Hinweis:
Eine Vorrangigkeit der Rentenversicherungsträger ist nach § 40/4 SGB V für Tumorpatienten nicht zwingend gegeben. Es besteht in gleicher Weise die Kostenübernahmeverpflichtung für die gesetzlichen Krankenkassen.

Ambulante Rehabilitationsmaßnahmen

Die ambulante Rehabilitation befindet sich derzeit im Aufbau. In Ballungsgebieten bestehen einige Einrichtungen mit der Möglichkeit, bestimmte Patientengruppen indikationsspezifisch zu betreuen. Im Gegensatz zur stationären Rehabilitation, die überwiegend „ganzheitlich“ und auf hohe Therapiedichte ausgerichtet ist, kann sich verständlicherweise die ambulante Rehabilitation zwangsläufig nur auf einzelne gezielte Maßnahmen zur Funktionsverbesserung beschränken (z. B. Krankengymnastik, Lymphdrainage, psychosoziale Beratung, Psychotherapie, Bewegungstherapie, Hilfsmittelberatung oder Ähnliches).

Literatur

1 Vahlensieck W, Gäck M, Gleißner J, Liedke S, Otto U, Sauerwein D†, Schindler E, Schultheis H, Sommmer F, Templin R, Zellner M (2005) Struktur- und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation. Urologe (A): 44: 51–56
2 Schmid L, Zellmann K, Liedl B, Clemm C, Weber B (2003) Rehabilitation. In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Urogenitale Tumoren – Empfehlungen zur

Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 3. Auflage. Zuckschwerdt, München
3 World Health Organisation (2001) International classification of functioning, disability and health. WHO, Geneva
4 Steiner MS, Morton RA, Walsh PC (1991) Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 145: 512–514
5 Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE (1993) Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 42: 622–629
6 Gaylis FD, Friedel WE, Armas OA (1998) Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. J Urol 159: 167–171
7 Zellner M (2003) Urologische Anschlussheilbehandlung – Rehabilitation nach radikaler Tumorchirurgie. UroNews 5: 47–52
8 Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds.) (2002) Incontinence – 2nd international consultation on incontinence. Plymbridge Distributors Ltd
9 Basmajian JV (ed.) (1989) Biofeedback: principles and practice for clinicians, 3rd ed.. Williams & Wilkins, Baltimore
10 Tries J (1990) Kegel exercises enhanced by biofeedback. J Enterostomal Ther 17: 67–76
11 DiNubile NA (1991) Strength training. Clin Sports Med 10: 33–62
12 Plevnik S, Vodusek DB, Vrtacnik P, Janez J (1986) Optimization of pulse duration for electrical stimulation in treatment of urinary incontinence. World J Urol 4: 22–23
13 Wiedemann A, Zumbé J (1999) Situation der Physiotherapie in der Harninkontinenzbehandlung – Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. GIH Referateband. 11. Deutscher Kongress der GIH, Dresden
14 Benton LA, Baker LL, Bowman BR, Waters RI (eds.) (1981) Functional stimulation – a practical guide. Rancho Los Amigos Rehabilitation Engeneering Centre, California
15 Cabric M, Appell HJ (1987) Effect of electrical stimulation of high and low frequency on maximum isometric force and some morphological characteristics in men. Int J Sports Med 8: 256–260
16 Godec C, Cass AS, Ayala GF (1975) Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology 6: 663–666
17 Primus G, Kramer G, (1996) Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. Neurourol Urodynam 15: 187–194
18 Heathcote PS, Mactaggart PN, Boston RJ, James AN, Thompson LC, Nicol DL (1998) Health-related quality of life in Australian men remaining disease-free after radical prostatectomy. Med J Aust 168: 483–486
19 Weldon V, Tavel RE, Neuwirth H (1997) Continence, potency and morbidity rates after radical perineal prostatectomy. J Urol 158: 1470–1475
20 Althof SE (2002) Quality of life and erectile dysfunction. Urology 59: 803–810
21 Tomlinson J, Wright D (2004) Impact of erectile dysfunction and its subsequent treatment with sildenafil: qualitative study. Br J Med 328: 1037 ff
22 Zellner M (2004) Vakuumtherapie bei erektiler Dysfunktion – Die Pumpe in der Ära potenter Pharmaka. UroNews 1: 42–45
23 Zettl S, Hartlapp J (1996) Krebs und Sexualität. Ein Ratgeber für Krebspatienten und ihre Partner. Weingärtner, St. Augustin
24 Truß MC (2006) Female sexual dysfunction. „Meet the Clinic", Universitätsklinik Leipzig, 24.03.2006

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Inzidenz und Mortalität, prognostische Faktoren und Survival

G. Hölscher, D. Hölzel

Inzidenz und Mortalität

Zu den urogenitalen Tumoren zählen neben den häufigeren Tumoren der Prostata, der Harnblase und der Niere auch die seltenen bzw. sehr seltenen Malignome des Hodens, des Nierenbeckens, des Harnleiters und des Penis. Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor beim Mann, mit einem Anteil von 25,4 % an der geschätzten Anzahl aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2004 [1]. Bösartige Neubildungen der Harnblase (einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens) und der Nieren liegen bei Männern mit 9,3 % bzw. 4,8 % an vierter bzw. sechster Stelle in der Rangfolge der Inzidenz. Der häufigste urogenitale Tumor bei der Frau ist das Malignom der Harnblase (einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens). Es liegt mit einem Anteil von 3,6 % an allen geschätzten Krebsneuerkrankungen an achter Stelle in der Inzidenzrangfolge. Der Anteil der Nierentumoren beträgt 3,2 %. Bei den Frauen nehmen sie den elften Platz aller Krebsneuerkrankungen ein.

In Tabelle 1 sind die nach Weltstandard adjustierten Inzidenzen (notwendig wegen der unterschiedlichen Altersverteilungen) des Tumorregisters München (TRM) [2] des saarländischen Krebsregisters [3] und nach SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) [4] – der bevölkerungsbezogenen Krebsregistrierung des National Cancer Institute auf der Basis von 14 % der Bevölkerung der USA – gegenübergestellt. Die Inzidenzen des Prostata- und Harnblasenkarzinoms sind im TRM deutlich höher als im Saarland, wobei die TRM-Inzidenz des Prostatakarzinoms noch um etwa 9 % unterschätzt sein dürfte, wie aus den offenen Biopsiebefunden ohne nachfolgende Primärbehandlungsdokumente abgeleitet werden kann. Im Vergleich zu SEER ergeben sich leicht unterschiedliche Inzidenzen für Malignome der Prostata und des Hodens. Die Inzidenzen der Nieren- und Harnblasentumoren sind dagegen weitestgehend vergleichbar.

In der Rangfolge der Mortalität spielen die urogenitalen Tumoren aufgrund ihrer günstigen Prognose eine untergeordnete Rolle. Bei den Männern nehmen die Prostata-, Nieren- und Harnblasentumoren mit einem prozentualen Anteil von 10,1 %, 3,7 % und 3,2 % an allen geschätzten Krebsneuerkrankungen des Jahres 2002 in Deutschland den dritten, sechsten und zehnten Platz ein. Bei den Frauen stehen die Tumoren der Harnblase und der Nieren mit 2,6 % bzw. 2,0 % an zehnter und elfter Stelle.

Die altersstandardisierten Mortalitätsraten des TRM, des Krebsregisters Saarland und von SEER sind in Tabelle 2 aufbereitet. Insbesondere beim Prostatakarzinom dürfte die Mortalität überschätzt sein. Denn es ist noch nicht hinreichend bekannt, dass ein Krebsleiden geheilter Patienten in der Regel nicht als Grundleiden auf der Todesbescheinigung angegeben werden darf. Auch wenn die Beurteilung der zum Tode führenden Kausalkette dem Pathologen am Besten zugänglich ist, sollten progrediente Tumorleiden mit der Angabe der lokalen oder distanten Progression stets unter den Todesursachen angegeben werden.

Tabelle 1. Altersstandardisierte Inzidenzraten, nach Weltstandard (WS), des TRM [2], des Krebsregisters Saarland [3], und des SEER [4].

Lokalisation ICD 10 /ICD 9	TRM 2002 (ICD 10)		Saarland 2002 (ICD 9)		SEER 2000–2003 (weiße Bevölkerung)	
	Inzidenz WS (je 100 000)		Inzidenz WS (je 100 000)		Inzidenz WS (je 100 000)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
C 60 Penis / 187 sonst. männliche Geschlechtsorgane	0,9		1,0			
C61 / 185 Prostata	98,4		80,5		109,3	
C62 / 186 Hoden	9,4		8,4		5,8	
C64 / 189.0 Niere (ohne Nierenbecken)	11,5	6,1	10,5	5,6	12,5 (inkl. Nierenbecken)	6,3
C67 / 188 Harnblase	21,3	5,6	13,8	4,0	23,3 (invasiv + in situ)	6,1
C65, C66, C68 Nierenbecken, Ureter, so.n.n.b. Harnorgane / 189 so.n.n.b. Harnorgane ohne Niere	2,1	1,1	2,2	1,1		

so.n.n.b. = sonstige nicht näher bezeichnete

Tabelle 2. Altersstandardisierte Mortalitätsraten, nach Weltstandard (WS), des TRM [2], des Krebsregisters Saarland [3] und des SEER [4].

Lokalisation ICD 10 /ICD 9	TRM 2002 * ICD 10		Saarland 2002 ICD 9		SEER 2000–2003 (weiße Bevölkerung)	
	Mortalität WS (je 100 000)		Mortalität WS (je 100 000)		Mortalität WS (je 100 000)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
C 60 Penis / 187 sonst. männliche Geschlechtsorgane	0,1		0,1			
C61 / 185 Prostata	23,0		12,0		11,1	
C62 / 186 Hoden	0,5		0,0		0,2	
C64 / 189 Niere	4,9 (ohne Nierenbecken)	2,3	4,6	1,7	3,9 (inkl. Nierenbecken)	1,7
C67 / 188 Harnblase	6,6	1,3	3,9	1,2	3,9 (invasiv + in situ)	1,1
C65, C66, C68 Nierenbecken, Ureter, so.n.n.b. Harnorgane / 189 so.n.n.b. Harnorgane ohne Niere	1,1	0,4				

* Grundlagen im TRM sind die Todesbescheinigungen mit einer Angabe zur jeweiligen Tumorerkrankung. Die resultierenden Raten sind höher als die amtliche Statistik.
so.n.n.b. = sonstige nicht näher bezeichnete

Auch in Bezug auf die zeitliche Entwicklung nimmt das Prostatakarzinom eine besondere Stellung ein. Die altersstandardisierten Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms zeigen in der BRD seit den frühen 1970er Jahren bis Mitte der 1990er einen geringfügigen Anstieg, dem sich ein leichter Rückgang bis zurück auf das Niveau der 1970er Jahre anschließt [1]. Ein nahezu identischer Verlauf der Mortalität ist in den USA feststellbar [4]. Dem gegenüber steht seit Ende der 1980er Jahre ein steiler Anstieg der Neuerkrankungsraten in Deutschland. Dieser ist größtenteils auf den Einsatz neuer diagnostischer Verfahren, wie dem seit Mitte der 1980er Jahre verfügbaren PSA-Test, zurückzuführen. In den USA hat sich die Inzidenz des Prostatakarzinoms von 1975 bis zum Beginn des 21. Jahrhunderts fast verdoppelt. Bei den Tumoren der Harnblase (invasiv und nichtinvasiv) sind die Erkrankungsraten bis Anfang der 1990er Jahre ansteigend, danach erfolgte insbesondere bei den Männern eine Trendumkehr. Die Mortalitätsrate nimmt seit knapp zehn Jahren besonders bei den Männern ab. Die Inzidenz der Nierentumoren ist vom Anfang der 1970er Jahre bis zum Ende der 1980er Jahre deutlich angestiegen. Seitdem stagniert die Neuerkrankungsrate weitgehend. Die Mortalität blieb in den letzten 20 Jahren nahezu konstant.

Im Weiteren werden die vier am häufigsten vorkommenden urologischen Tumoren der Prostata, Harnblase, Niere und des Hodens anhand der bevölkerungsbezogenen Daten des Tumorregisters München beschrieben. Berücksichtigt wurden alle Tumoren der entsprechenden Lokalisation (ungeachtet, ob Primärtumor oder Zweittumor), die zwischen 1998 und 2004 im epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM diagnostiziert worden sind. Für die Überlebensanalysen wurden Ersttumoren der Jahre 1978–2003 (bei den Hodentumoren 1979–2003) aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet mit guter Follow-up-Qualität herangezogen.

Prognostische Faktoren und Survival der urologischen Tumoren aus dem TRM (Epidemiologisches Einzugsgebiet 1998–2004)

Prostata

Die von 1998 bis 2004 im epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM diagnostizierten Prostatakarzinompatienten weisen ein medianes Erkrankungsalter von 68,3 Jahren auf. Für Patienten der Diagnosejahre 1988–1995 lag dieses noch bei 71,1 Jahren. Der Anteil der über 70-Jährigen liegt bei 42,6 %, der der über 80-Jährigen bei 9,9 %. In Abbildung 1 ist die prozentuale Verteilung der 5-Jahres-Altersklassen (rechte Achse) dargestellt, wie sie der Kliniker im Versorgungsalltag bei einer repräsentativen Klinikkohorte wahrnimmt. Anhand der schwarzen Linie (linke Achse) lässt sich das Erkrankungsrisiko (pro 100 000) in der jeweiligen Altersklasse (altersspezifische Inzidenz) ablesen.

Regionäre Lymphknoten sind bei 5,4 % der Patienten befallen. 71,6 % haben keinen Lymphknotenbefall und bei 23,0 % liegt kein Befund zum Lymphknotenstatus vor. Der Anteil an Patienten mit Primärmetastasen beträgt 4,8 %.

43,1 % aller Prostatakarzinome sind azinäre und 33,2 % sonstige Adenokarzinome. Die kribriformen und anaplastischen Karzinome kommen mit 3,2 % bzw. 1 % eher selten vor. Multiple Histologien weisen 19 % der Patienten auf.

Ein Gleason-Score von 2–4 (Grading 1) ist bei 6,9 % der Patienten, ein Wert von 5–6 (Grading 2) bei 44,0 % und von 7–10 (Grading 3–4) bei 49,1 % befundet worden. Den Zusammenhang zwischen Gleason-Score und PSA-Wert veranschaulicht Tabelle 3. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der PSA-Werte in Abhängigkeit vom Diagnosezeitraum.

Die Verteilung einiger wichtiger klinischer Parameter in Abhängigkeit von der T-Kategorie (Kombination aus cT und pT) ist in Tabelle 5 dargestellt.

Das in der Normalbevölkerung zu erwartende Überleben sowie das beobachtete und das relative Überleben der Prostatakarzinompatienten sind in Abbildung 2 dargestellt. Beim relativen Survival sind die nicht krebsbedingten Sterbefäl-

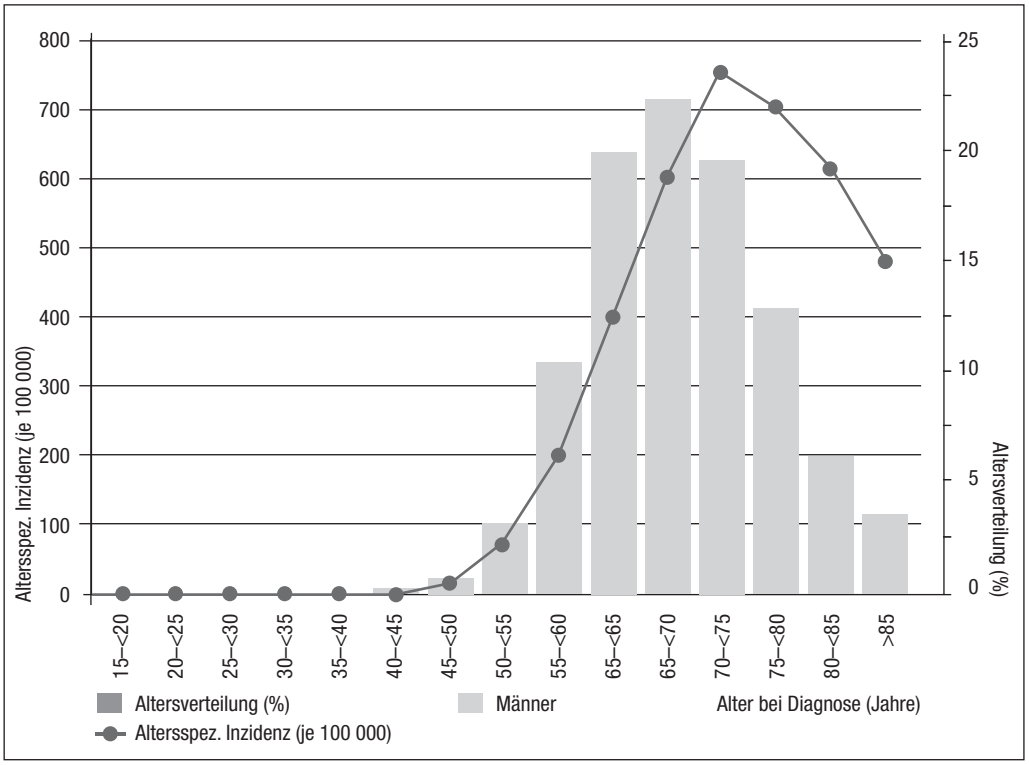


Abbildung 1. Prostatakarzinom – Altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (1998–2004, ohne DCO-Erkrankungen)

Tabelle 3. Prostatakarzinom – Zusammenhang zwischen Gleason-Score und PSA-Wert (n = 7809).

Gleason-Score (Grading)	Anzahl Patienten	PSA-Wert (ng/ml)			
		< 4	4 – < 10	10 – < 20	≥ 20
	(n)	(%)	(%)	(%)	(%)
2–4 (G1)	474	31,2	41,8	19,0	8,0
5–6 (G2)	3463	15,7	55,8	20,0	8,5
7–10 (G3–4)	3872	7,3	41,0	25,4	26,3

Tabelle 4. Prostatakarzinom – Verteilung der PSA-Werte nach Zeitraum (n = 12 781).

Diagnose-zeitraum	Anzahl Patienten	PSA-Wert (ng/ml)			
		< 4	4 – < 10	10 – < 20	≥ 20
	(n)	(%)	(%)	(%)	(%)
1990–1993	615	12,7	20,0	25,2	42,1
1994–1997	2661	12,3	33,7	27,2	26,8
1998–2004	9505	12,4	45,8	22,9	18,9

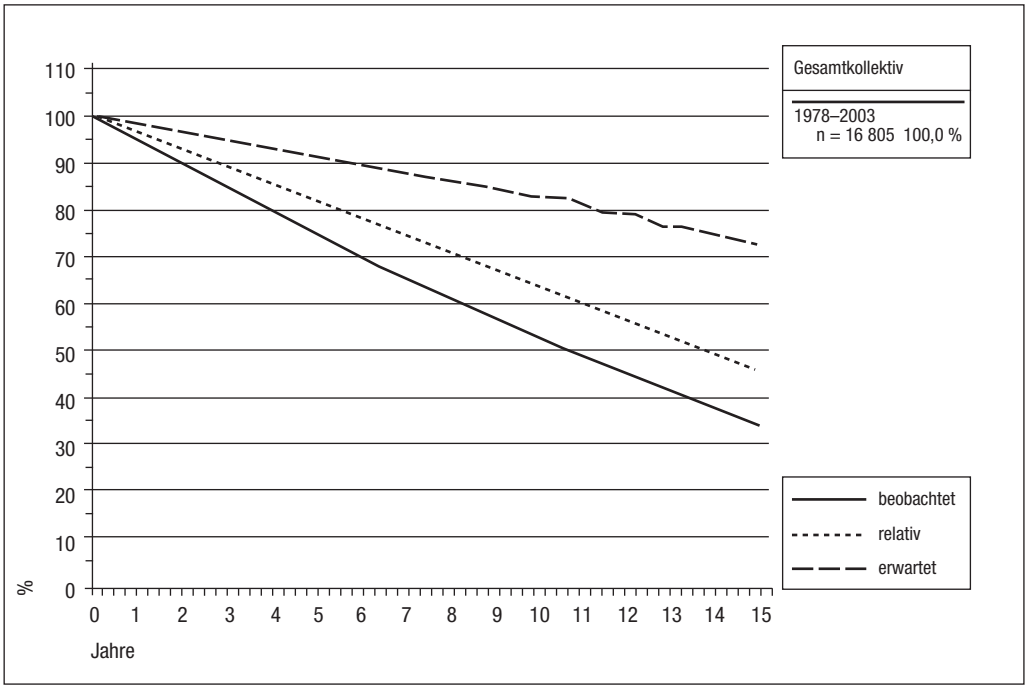


Abbildung 2. Prostatakarzinom – Erwartetes, beobachtetes und relatives Überleben.

Tabelle 5. Prostatakarzinom – Verteilung wichtiger Parameter in Abhängigkeit von der T-Kategorie (Kombination aus cT und pT, n = 10 975).

T-Kategorie	Anteil	Alter (Median)	pN-Kategorie			M1	Gleason-Score		
			pN0	pN+	pNX		2–4 (G1)	5–6 (G2)	7–10 (G3–4)
	(%)	(Jahre)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
T1	15,2	72,3	49,4	1,9	48,7	2,3	25,0	52,3	22,7
T2	56,9	66,2	80,6	1,4	18,0	1,4	4,3	54,6	41,1
T3	23,6	66,8	69,5	12,2	18,3	5,3	1,6	21,4	77,0
T4	4,3	69,9	39,0	28,2	32,8	29,2	0,9	8,3	90,8

le herausgerechnet. Die Patienten weisen beobachtete 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten von 74 % bzw. 52 % auf. Das relative Überleben liegt mit Werten von 92 % bzw. 83 % deutlich höher. In den SEER-Daten wird für die zwischen 1981 und 1983 diagnostizierten Fälle der weißen Bevölkerung eine Rate von 75 % für das relative 5-Jahres-Überleben berichtet. Für Patienten mit einem Diagnosejahr von 1990–1992 steigt die 5-Jahres-Rate im relativen Überleben auf 95,8 % und zuletzt gar auf 99,9 % für die Diagnosejahre von 1996–2002. Da es in den letzten Jahren keine substanziellen therapeutischen Innovationen gab, ist die Verringerung der Mortalität offensichtlich eine Folge des Inzidenzanstiegs mit klinisch nicht relevanten Karzinomen. Das relative Überleben für vier Altersgruppen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Bei der Deskription des Prostatakarzinoms sind die Änderungen der TNM-Klassifikation zu beachten. Seit 1978 sind die T- und N-Definitionen sowie die Subklassifikationen und Stadien-

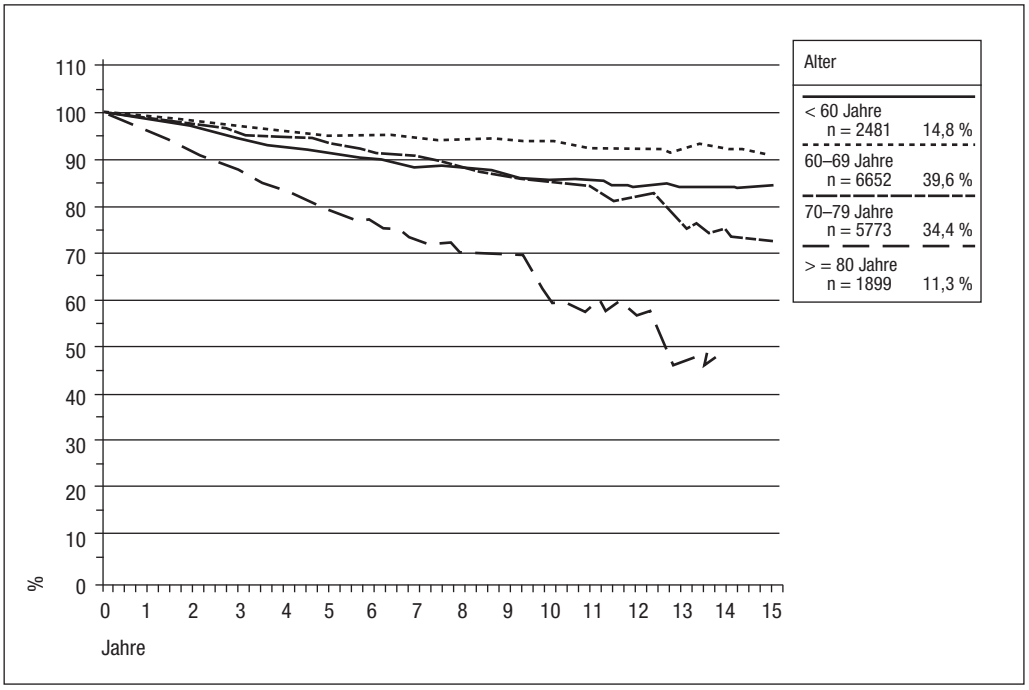


Abbildung 3. Prostatakarzinom – Relatives Überleben nach Altersgruppe.

gruppierungen mit fast jeder Neuauflage geändert worden, nach wie vor ohne umfassende Begründung und ohne ausführliche Diskussion in der wissenschaftlichen Literatur. In Abbildung 4 ist das relative Survival stratifiziert nach den T-Kategorien (Kombination aus cT und pT) für das Kollektiv der Diagnosejahre 1988–2003 abgebildet. Auffallend ist hierbei das bekannte verhältnismäßig schlechte Abschneiden der T1-Tumoren. Während Patienten mit T2-Tumoren im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgrund der Selektion als operable Patienten im fortgeschrittenen Alter und der vielleicht besseren ärztlichen Betreuung in der Nachsorge sogar an Lebenszeit gewinnen, d. h. relativ zur vergleichbaren Normalbevölkerung eine günstigere Prognose haben, geht die Tumorerkrankung für die Patienten mit T1-Tumoren ähnlich wie mit T3-Tumoren mit einer Reduktion der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um 10 % einher. Die Abhängigkeit des Überlebens von der NM-Kategorie bzw. vom Gleason-Score verdeutlichen die Abbildungen 5 und 6. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ab Progression illustriert Abbildung 7.

Harnblase

Die Hälfte der zwischen 1998 und 2004 im epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM registrierten Blasentumoren sind nichtinvasiv. Das Männer-Frauen-Verhältnis beträgt sowohl bei den nichtinvasiven als auch bei den invasiven Tumoren ungefähr 3 : 1. In den Abbildungen 8 und 9 sind die altersspezifische Inzidenz sowie die Altersverteilung in 5-Jahres-Altersklassen dargestellt. Der Altersmedian liegt bei den Männern bei 69,5 bzw. 71,5 Jahren (nichtinvasiv/invasiv) und bei den Frauen bei 72,0 bzw. 76,7 Jahren (nichtinvasiv/invasiv). Der Anteil der über 70-Jährigen beträgt bei den Männern 48,8 % bzw. 54,5 % (nichtinvasiv/invasiv) und bei den Frauen 54,6 % bzw. 69,2 % (nichtinvasiv/invasiv). 15,2 % bzw. 19,3 % der Männer und 23,1 % bzw. 34,7 % der Frauen sind bei Diagnose mindestens 80 Jahre alt. Von den nichtinvasiven Blasen-

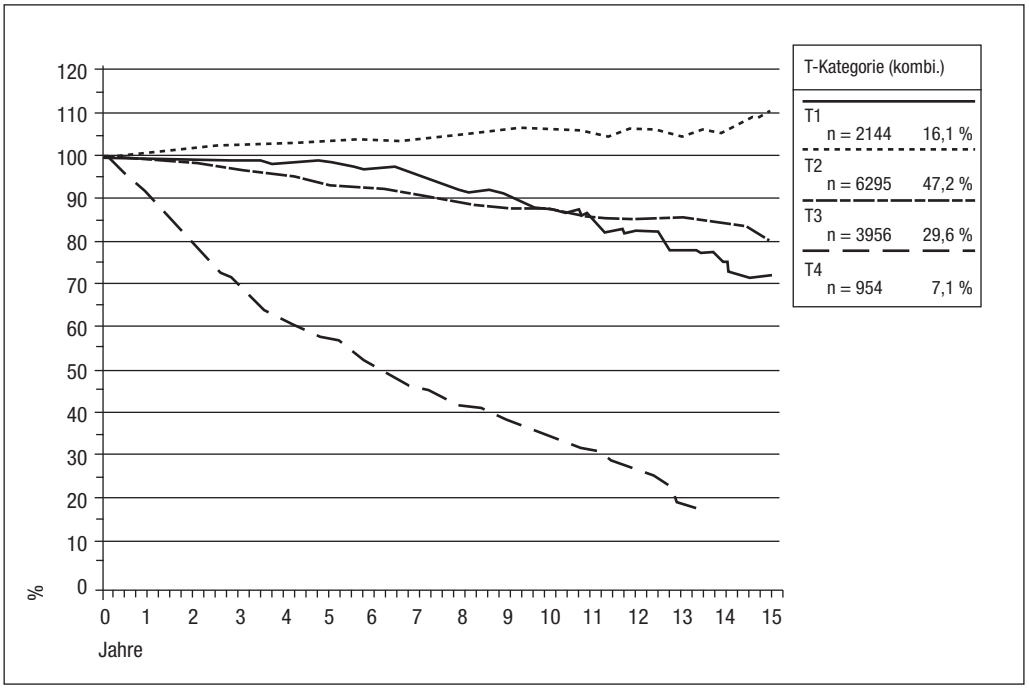


Abbildung 4. Prostatakarzinom – Relatives Überleben nach T-Kategorie (Kombination aus cT und pT, ab 1988).

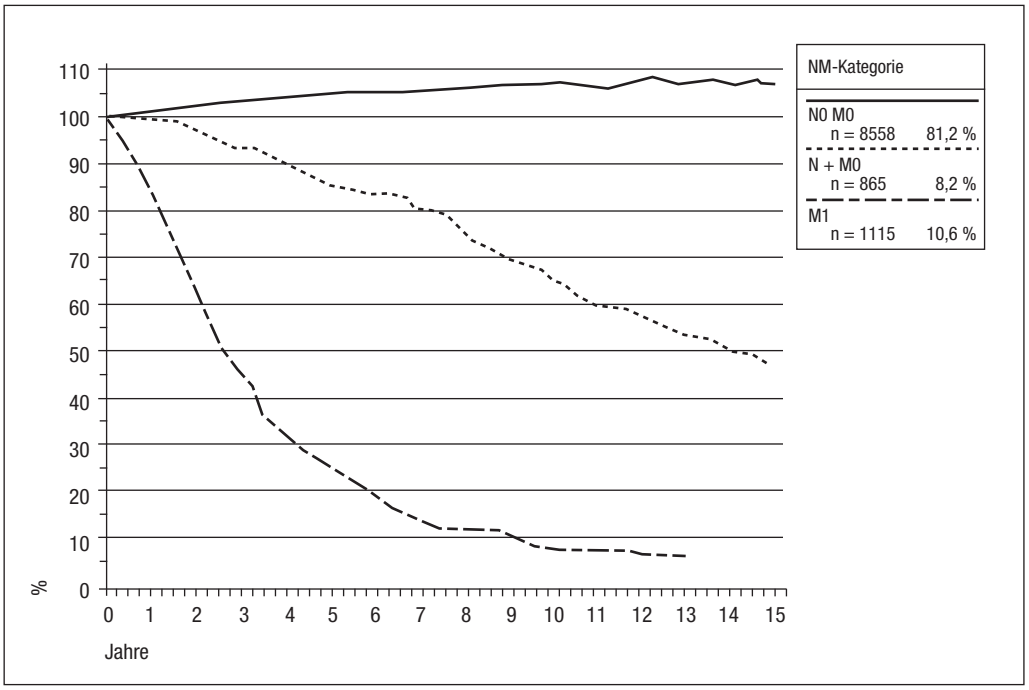


Abbildung 5. Prostatakarzinom – Relatives Überleben nach NM-Kategorie.

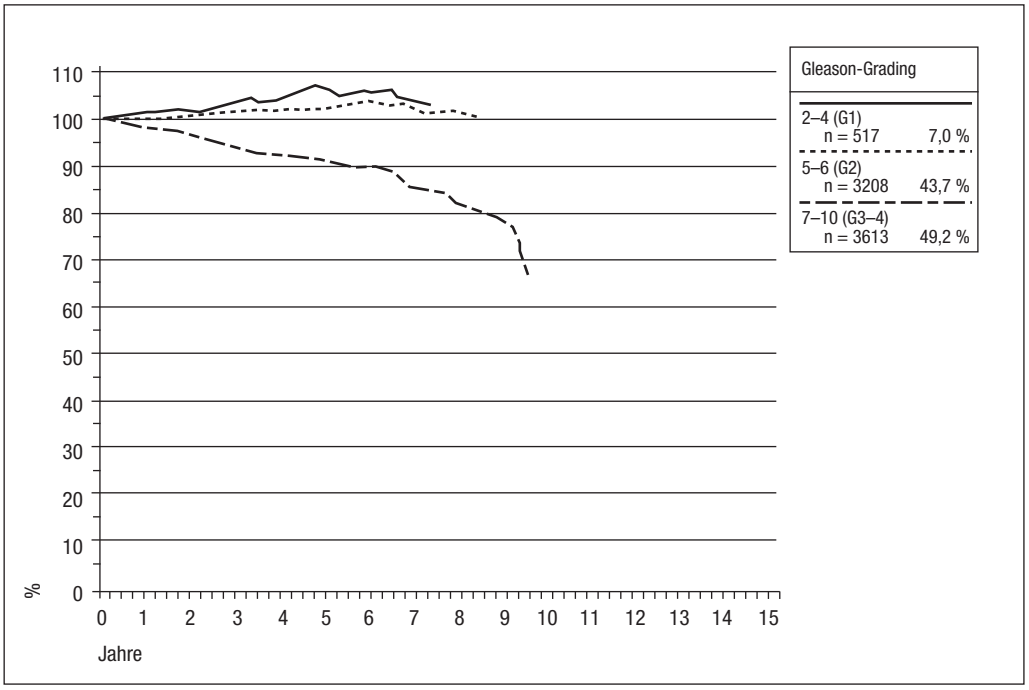


Abbildung 6. Prostatakarzinom – Relatives Überleben nach Gleason-Score

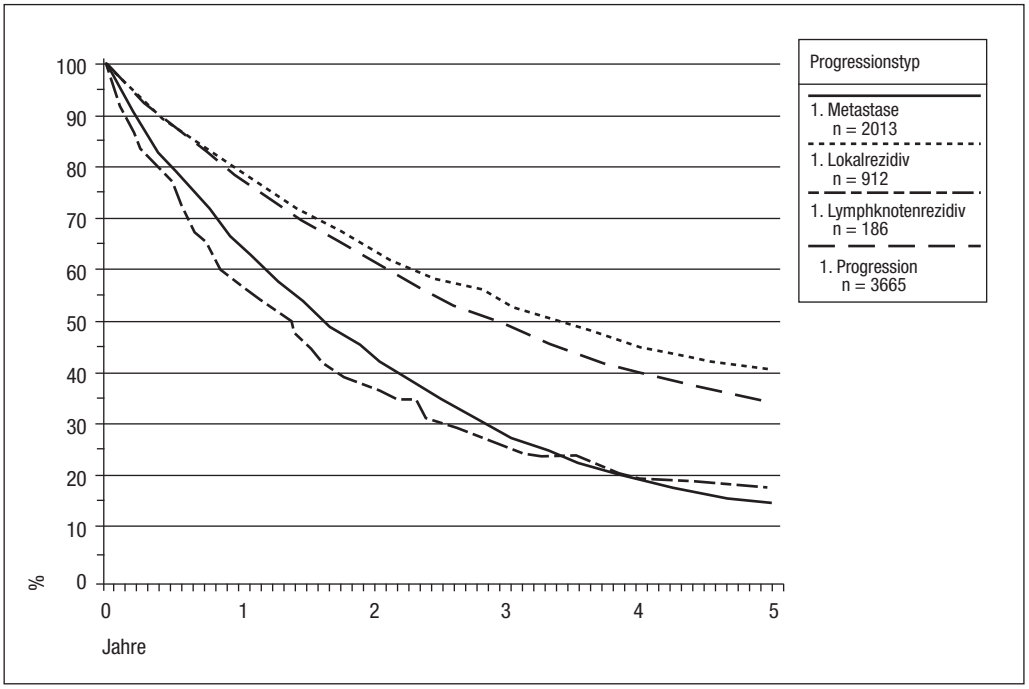


Abbildung 7. Prostatakarzinom – Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionstyp.

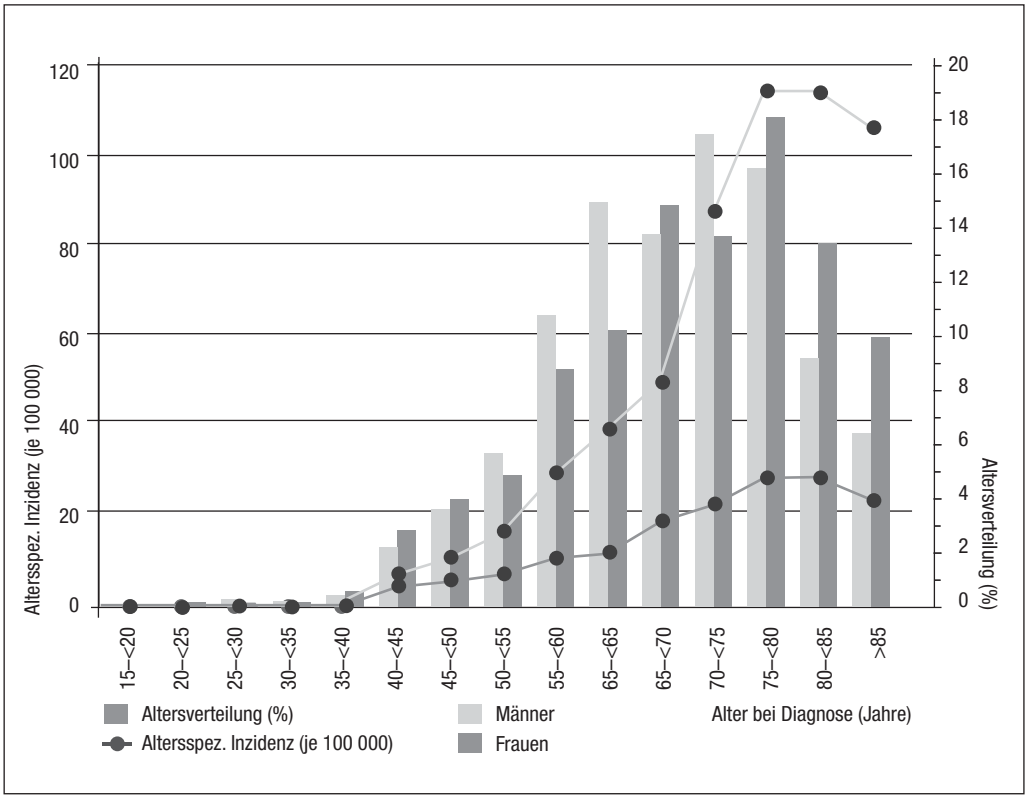


Abbildung 8. Blasentumor (nichtinvasiv) – Altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (1998–2004, ohne DCO-Erkrankungen).

tumoren sind 95,6 % papilläre und 3,4 % nichtpapilläre Übergangszellkarzinome. Bei den invasiven Blasentumoren verteilen sich die histologischen Subgruppen zu 52,8 % auf papilläre und zu 39,2 % auf nichtpapilläre Übergangszellkarzinome. 2 % sind Plattenepithel- und 1,1 % Adenokarzinome. Vereinzelt finden sich undifferenzierte Karzinome sowie Sarkome (jeweils 0,5 %). Das histologische Grading weist für die nichtinvasiven Tumoren zu 52,4 % G1-Tumoren, zu 40,3 % G2-Tumoren und zu 7,3 % G3–4-Tumoren auf. Bei den invasiven Tumoren sind es 3,2 % G1-, 29,6 % G2- und 67,2 % G3–4-Tumoren. Die Verteilung wichtiger Parameter in Abhängigkeit von der pT-Kategorie ist in Tabelle 6 aufbereitet. Insgesamt sind bei 13,7 % der Patienten mit einem invasiven Karzinom positive Lymphknoten vorhanden. Bei 44,1 % sind die Lymphknoten nicht befallen und bei 42,3 % war keine Beurteilung der regionären Lymphknoten indiziert. Primäre Fernmetastasen existieren in 4,8 % der invasiven Befunde.

Die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (nicht krebsbedingte Sterbefälle sind bereits herausgerechnet) für die nichtinvasiven Patienten betragen 95 % bzw. 86 %. Bei den invasiven Patienten liegen diese Werte bei 60 % und 50 % (Abbildung 10). In den Abbildungen 11 bis 13 sind die relativen Survivalkurven der invasiven Patienten stratifiziert nach Altersgruppen, pT-Kategorie und NM-Kategorie dargestellt. Das Gesamtüberleben ab Progression für die invasiven Karzinome zeigt Abbildung 14.

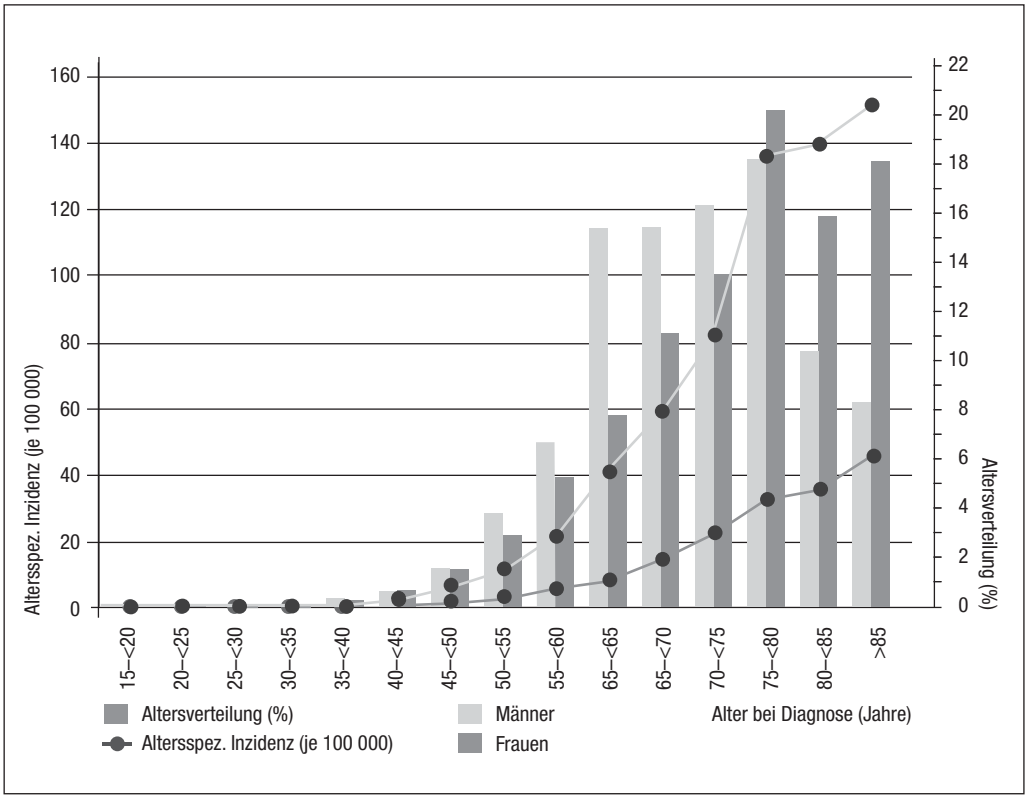


Abbildung 9. Blasentumor (invasiv)– Altersspezifische Inzidenz und Altersverteilung (1998–2004, ohne DCO-Erkrankungen).

Tabelle 6. Blasentumor – Verteilung wichtiger Parameter in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n = 4898).

pT-Kategorie	Anteil	Alter (Median)	pN-Kategorie			M1	Gleason-Score		
			pN0	pN+	pNX		G1	G2	G3–4
	(%)	(Jahre)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
pTa	51,5	70,0	35,2	0	64,8	0	53,4	40,9	5,7
pTis	1,4	71,2	40,9	0	59,1	0	14,7	8,8	76,5
pT1	21,1	71,8	38,8	1,4	59,9	1,2	5,0	45,6	49,3
pT2	17,6	74,7	47,8	11,4	40,9	5,2	0,3	19,8	80,0
pT3	5,2	69,9	56,8	31,5	11,7	9,7	0,4	14,6	85,0
pT4	3,3	69,6	39,6	46,3	14,2	11,3	2,9	8,6	88,6

Niere

Bei den im Zeitraum von 1998–2004 im epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM diagnostizierten Tumoren der Niere beträgt das Männer-Frauen-Verhältnis ungefähr 2 : 1. Der Altersmedian beträgt bei den Männern 64,7 Jahre und bei den Frauen 68,3 Jahre. Der Anteil der über 70-Jährigen liegt bei den Männern bei 30,5 % und bei den Frauen bei 45,0 %. Die geschlechtsspezifische Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz sind in Abbildung 15 abgebildet.

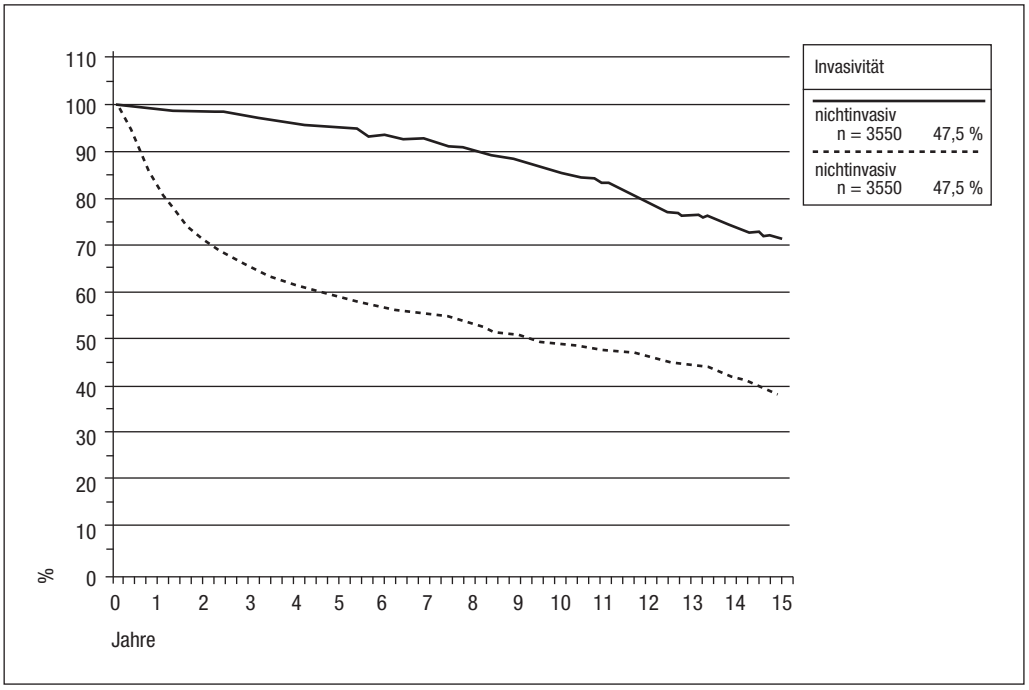


Abbildung 10. Blasentumor – Relatives Überleben nach Invasivität.

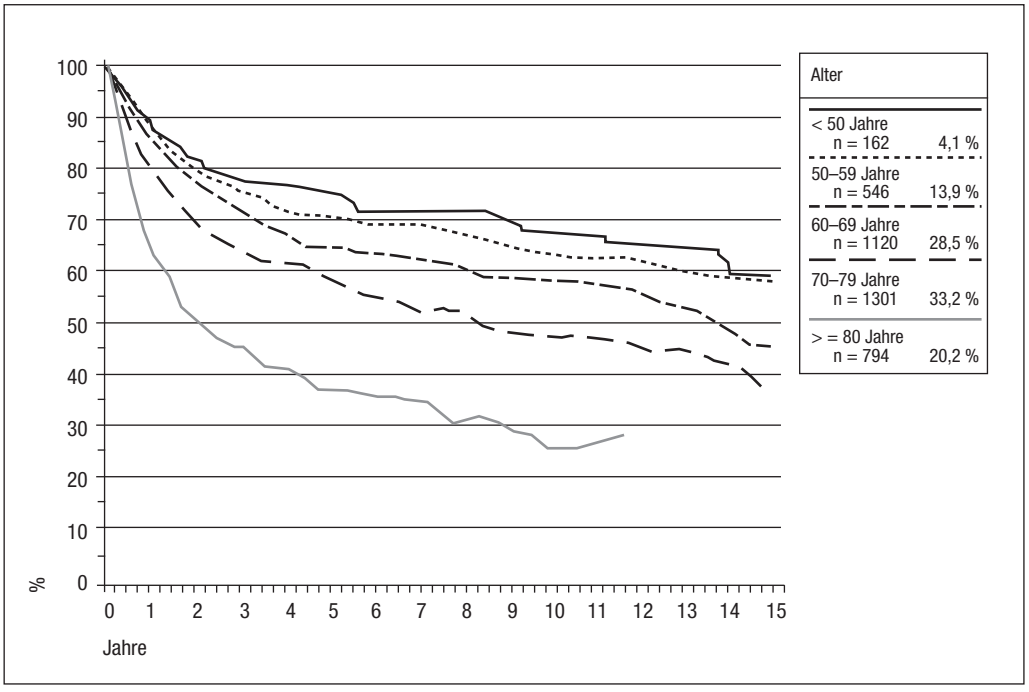


Abbildung 11. Blasentumor – Relatives Überleben nach Altersgruppe (nur invasive Tumoren).

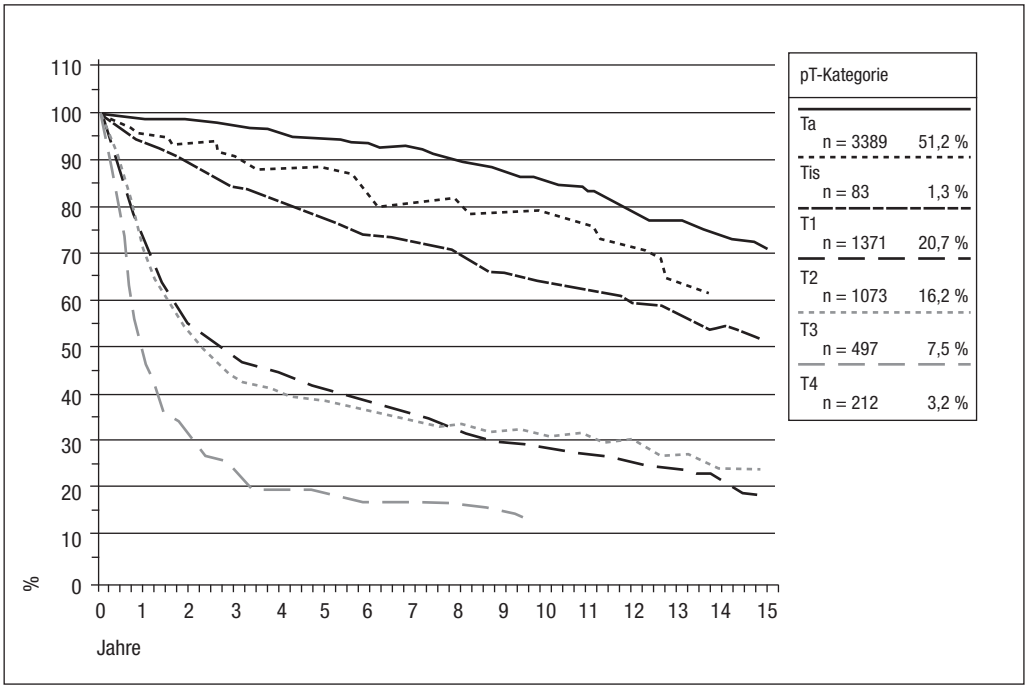


Abbildung 12. Blasentumor – Relatives Überleben nach pT-Kategorie (nur invasive Tumoren).

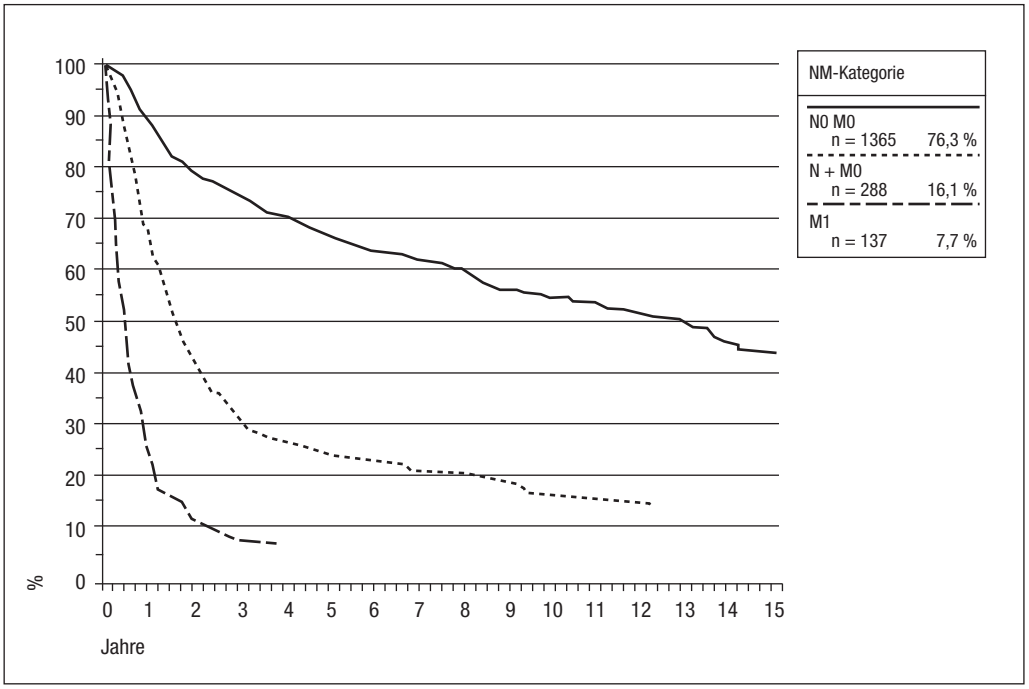


Abbildung 13. Blasentumor – Relatives Überleben nach NM-Kategorie (nur invasive Tumoren).

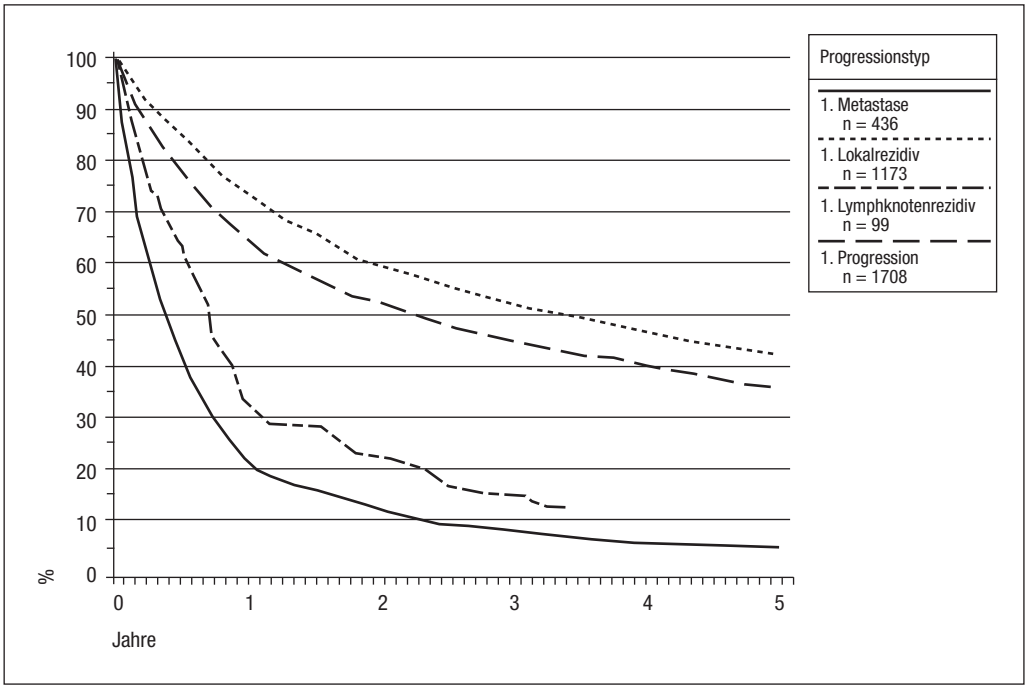


Abbildung 14. Blasentumor – Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionstyp (nur invasive Tumoren).

Die meisten Nierenkarzinome sind klarzellig (64,8 %). Nierenzellkarzinome ohne nähere Angaben finden sich zu 16,2 %. Chromophile, chromophobe und granularzellige Nierenzellkarzinome kommen mit 6,5 %, 1,9 % und 1,5 % seltener vor. Spindelzellige/pleomorphe oder Zysten-assoziierte Nierenzellkarzinome sowie die Duct-Bellini-Karzinome sind kaum vertreten (0,4 %, 0,1 % bzw. 0,4 %). Multiple Histologien treten zu 6,9 % auf.

Bei 64,6 % der Patienten waren keine regionären Lymphknoten befallen. 7,2 % hatten befallene Lymphknoten und bei 28,2 % wurde kein Befund bezüglich der Lymphknoten gestellt. 12,3 % der Patienten wiesen bereits bei Diagnose Metastasen auf. Das histopathologische Grading ergab 19,0 % G1-Tumoren, 65,3 % G2-Tumoren und 15,6 % G3–4-Tumoren.

Im Folgenden wird die Verteilung einiger wichtiger Parameter in Abhängigkeit von der pT-Kategorie dargestellt (Tabelle 7).

Die beobachteten und relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten (nicht krebsbedingte Sterbefälle sind bereits herausgerechnet) liegen bei 67,5 % bzw. 76,2 % und 51,9 % bzw. 66,8 % (Abbildung 16). Abbildung 17 zeigt das relative Überleben für vier Altersgruppen.

Bezüglich der TNM-Definitionen gab es im betrachteten Zeitraum eine relevante Änderung: Während bis 1997 Tumoren ab 2,5 cm Durchmesser als T2 klassifiziert wurden, erfolgte in der 1997 erschienenen 5. Auflage eine Modifikation dahingehend, dass Tumoren nun bis 7 cm Durchmesser noch zu den T1-Tumoren gerechnet werden. Die Überlebenskurven nach pT-Kategorie sind daher nur für den Zeitraum ab 1998 dargestellt (Abbildung 18). Die Stratifizierung nach NM-Kategorie veranschaulicht Abbildung 19. Das Gesamtüberleben ab Progression zeigt Abbildung 20.

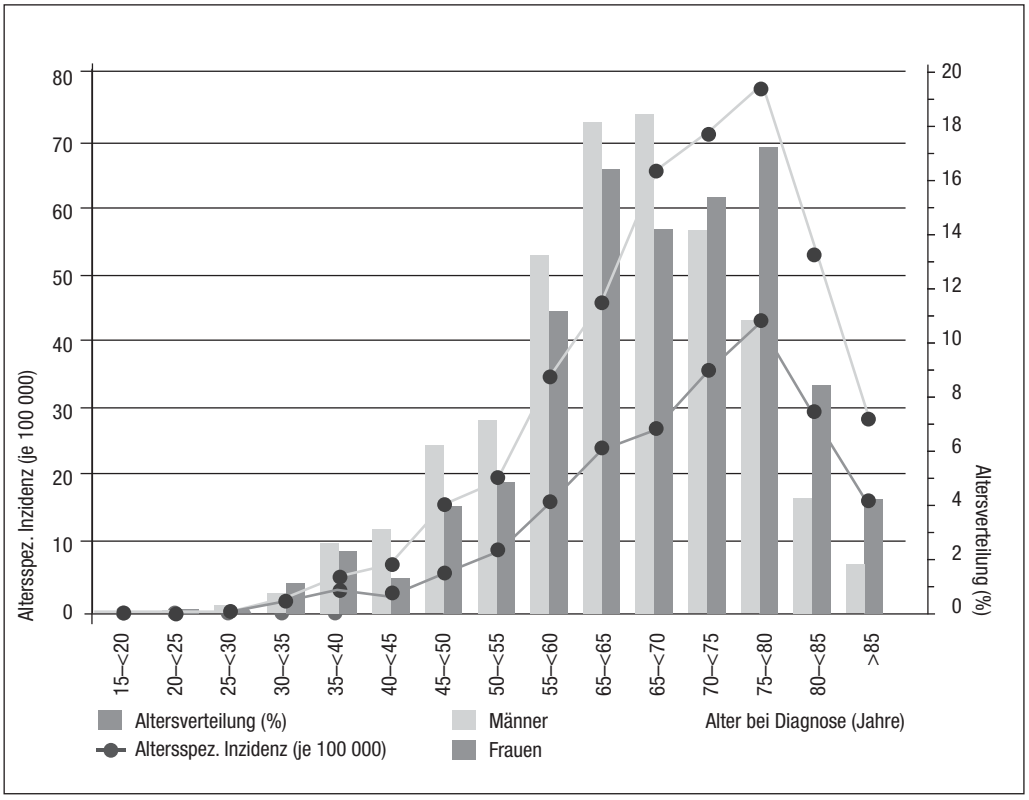


Abbildung 15. Nierenkarzinom – Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz (1998–2004, ohne DCO-Erkrankungen).

Tabelle 7. Nierenkarzinom – Verteilung wichtiger Parameter in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n = 2892).

pT-Kategorie	Anteil	Alter (Median)	pN-Kategorie			M1	Gleason-Score		
			pN0	pN+	pNX		G1	G2	G3–4
	(%)	(Jahre)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
pT1	65,3	64,6	67,9	1,6	30,6	2,7	26,2	66,5	7,3
pT2	10,7	64,8	77,8	3,9	18,3	7,8	10,6	72,4	17,1
pT3	22,9	66,7	58,1	18,0	24,0	23,1	3,7	61,3	34,9
pT4	1,1	67,8	35,7	50,0	14,3	39,3	0,0	37,0	63,0

Hoden

Die Hodentumorpatienten, die zwischen 1998 und 2004 im epidemiologischen Einzugsgebiet des TRM diagnostiziert wurden, sind deutlich jünger als Patienten mit einem anderen urologischen Tumor. Der Altersmedian liegt bei 36,2 Jahren. Lediglich 0,7 % sind bei Diagnose 70 Jahre und älter.

Abbildung 21 zeigt die altersspezifische Inzidenz sowie die Verteilung der 5-Jahres-Altersklassen.

Der häufigste histologische Subtyp ist beim Hodentumor das Seminom mit einem Anteil von 60,4 %. Kombinationstumoren aus Seminom- und Teratomanteilen sind zu 12,6 % vertreten und Nicht-Seminome zu 26,2 %. Bei den Nicht-Seminomen stellen die embryonalen Karzinome

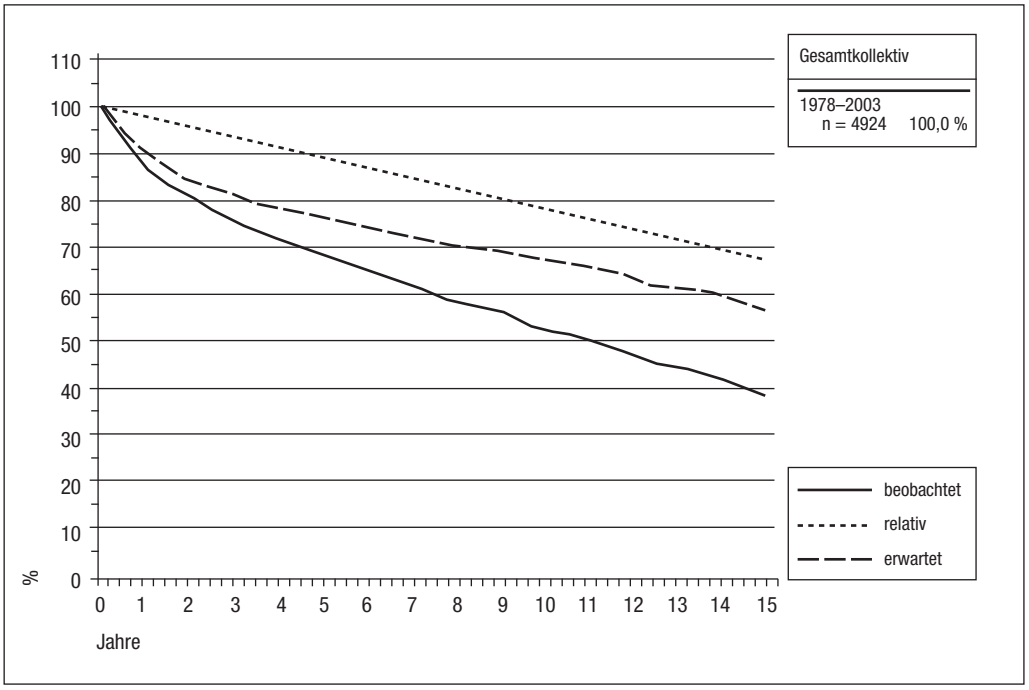


Abbildung 16. Nierenkarzinom – Erwartetes, beobachtetes und relatives Überleben.

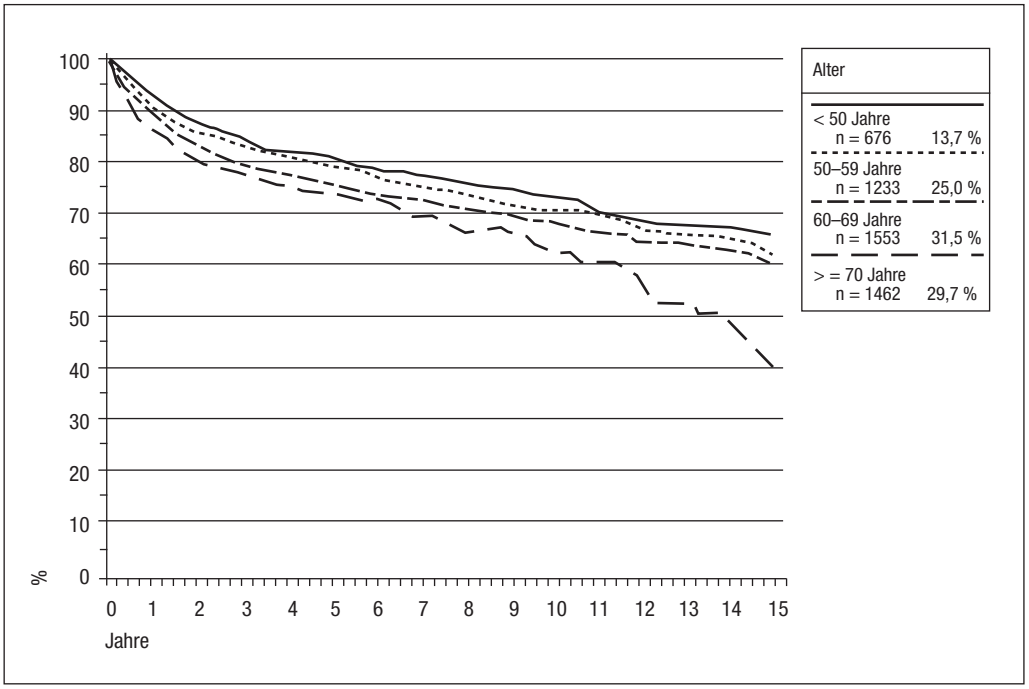


Abbildung 17. Nierenkarzinom – Relatives Überleben nach Altersgruppe.

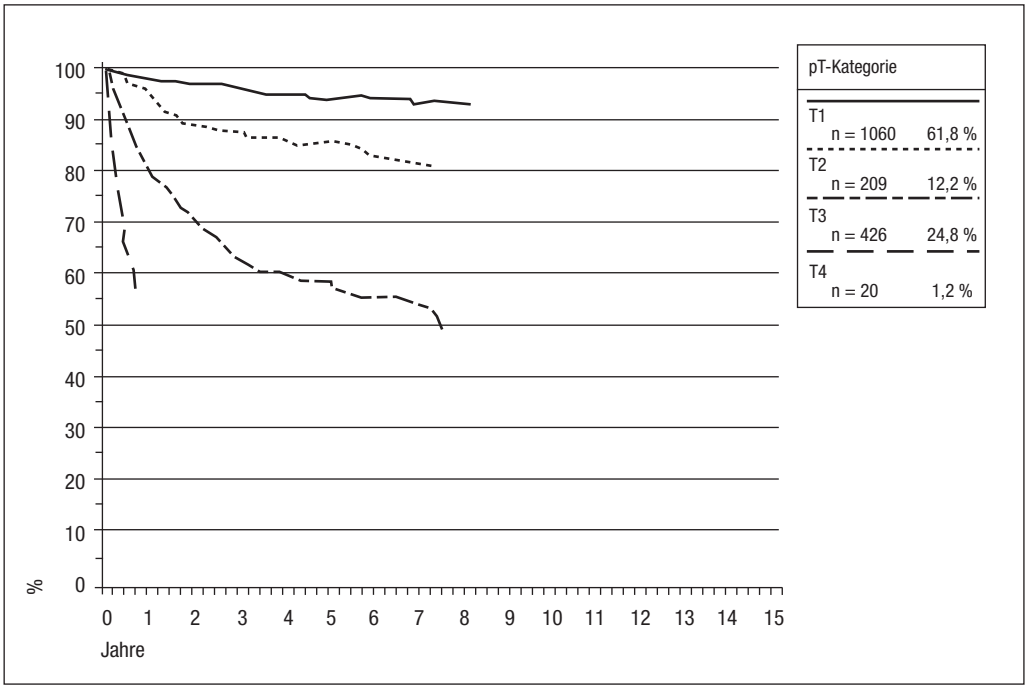


Abbildung 18. Nierenkarzinom – Relatives Überleben nach pT-Kategorie (ab 1998).

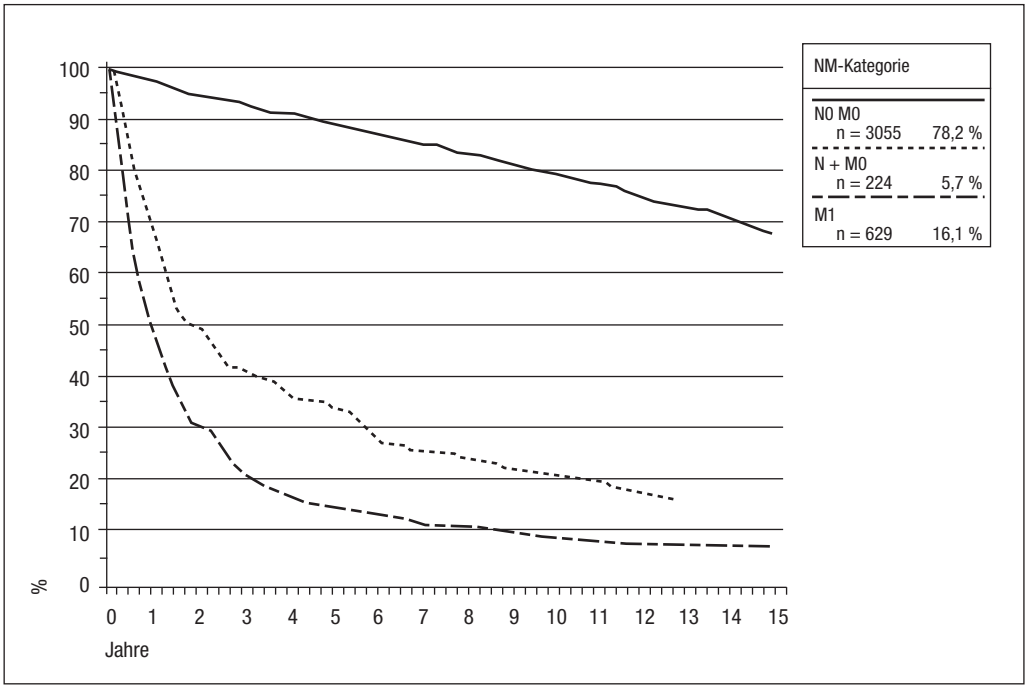


Abbildung 19. Nierenkarzinom – Relatives Überleben nach NM-Kategorie.

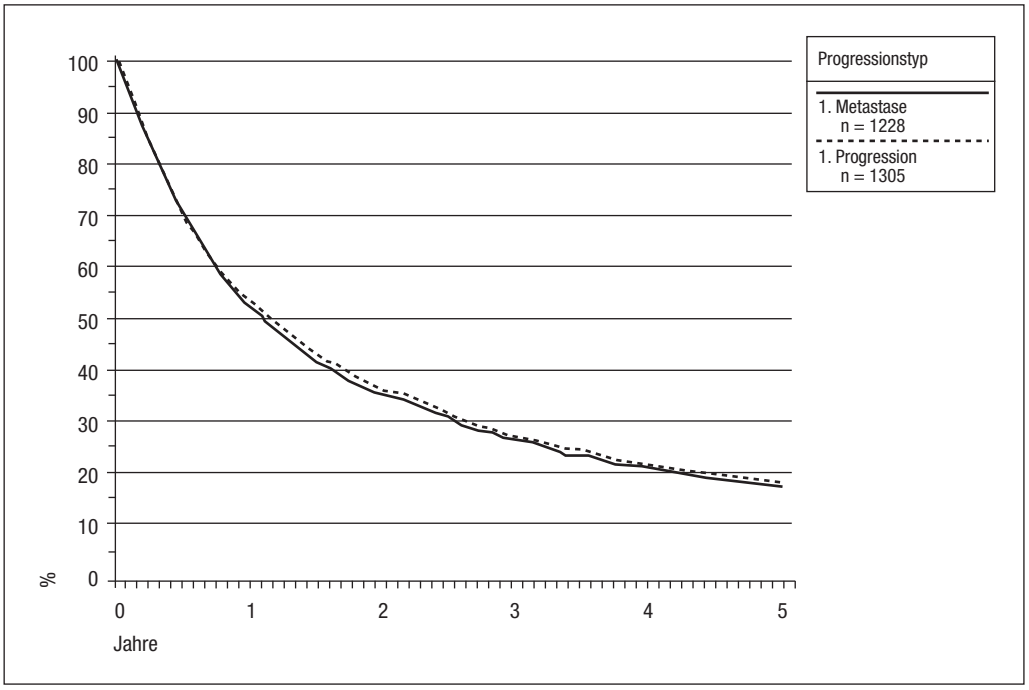


Abbildung 20. Nierenkarzinom – Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionstyp.

(MTU) mit 44,4 % den größten Anteil neben den malignen Teratomen (MTI, MTD) mit 33,3 % sowie den Chorionkarzinomen (MTT) mit 7,2 %. Die Altersverteilung der histologischen Subgruppen variiert geringfügig. Seminome haben einen Altersmedian von 39,2 Jahren, wogegen die Nicht-Seminome einen Altersmedian von 31,8 Jahren aufweisen. Der Altersmedian der Kombinationstumoren liegt bei 35,9 Jahren. Während bei lediglich 2,2 % der Seminome Primärmetastasen vorhanden sind, beträgt dieser Anteil bei den Kombinationstumoren 12,1 % und bei den Nicht-Seminomen 17,5 %. Insgesamt weisen 7,4 % aller Hodentumorpatienten bei Diagnose bereits Fernmetastasen auf.

Abbildung 22 zeigt das in der Normalbevölkerung zu erwartende Überleben sowie das gesamte und relative Überleben der Patienten mit einem Hodentumor. Selbst bei einem positiven Lymphknotenstatus ist die Prognose ausgesprochen günstig (relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten: 95 % bzw. 94 %). Patienten mit Primärmetastasen erreichen relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 76 % bzw. 73 % (Abbildung 23). Die 5-Jahres-Überlebensrate ab Progression liegt bei 75 % (Abbildung 24).

Bezüglich der Basisdaten zu den Karzinomen des Penis, des Nierenbeckens und des Ureters wird auf die Auswertungen auf den allgemein zugänglichen Internetseiten des Tumorregisters München verwiesen: http://www.tumorregister-muenchen.de

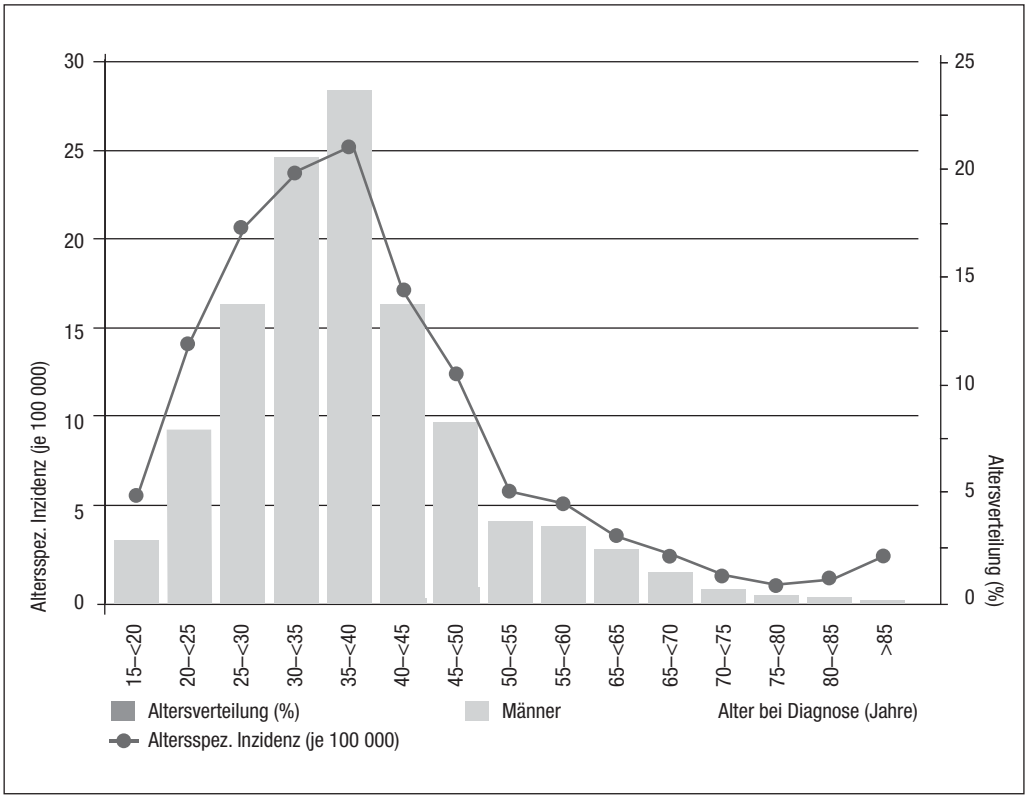


Abbildung 21. Hodentumor – Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz (1998–2004, ohne DCO-Erkrankungen).

Kooperation mit dem Tumorregister München und Zugang über Internet

– Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können (per Telefon, Fax oder Post) bezogen werden bei:
Dokumentationsstelle des TRM
IBE / Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15
81377 München
Tel. 089 / 7095–4756 oder 089 / 7095–4750
Fax 089 / 7095–4753
E-Mail: tumor@ibe.med.uni-muenchen.de

– Nachsorgekalender können bezogen werden bei:
Bayerische Landesärztekammer
Mühlbaurstraße 16
81677 München
Tel. 089 / 4147209

– Unter der Internet-Adresse http://www.tumorregister-muenchen.de sind Daten zur Inzidenz und Mortalität sowie tumorspezifische Auswertungen mit Basisstatistiken, Survivalanalysen und speziellen Auswertungen auch online verfügbar. Des Weiteren finden sich hier die Jahresberichte sowie weitere Informationen über das Tumorregister München.

– Für die geschlossene Benutzergruppe der am Tumorregister München mitwirkenden Versorgungsträger (Kliniken und Ärzte) besteht

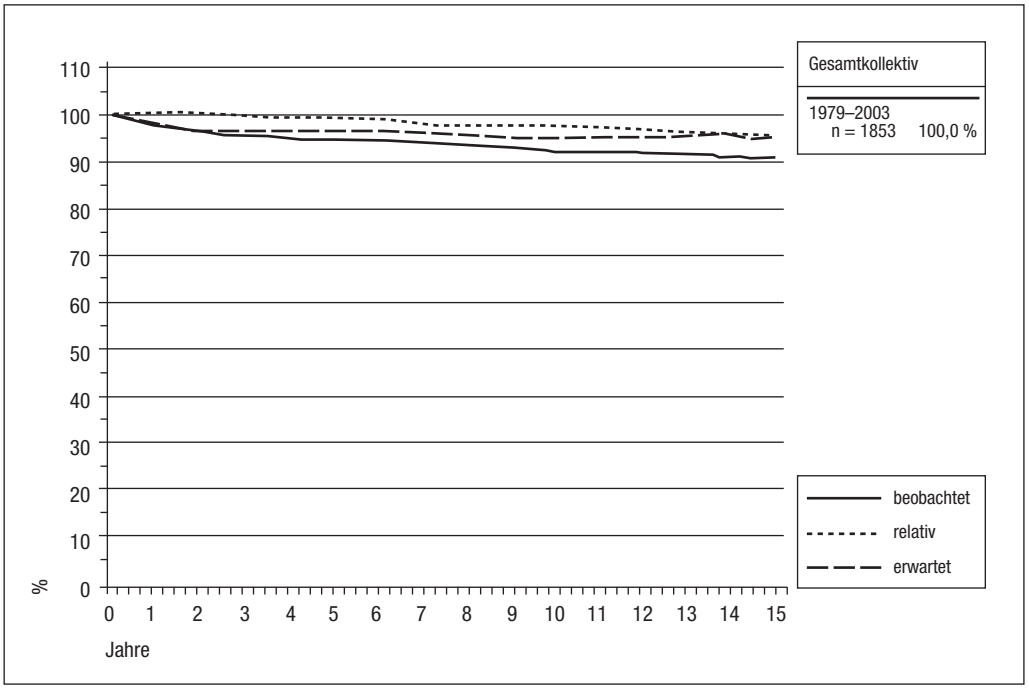


Abbildung 22. Hodentumor – Erwartetes, beobachtetes und relatives Überleben.

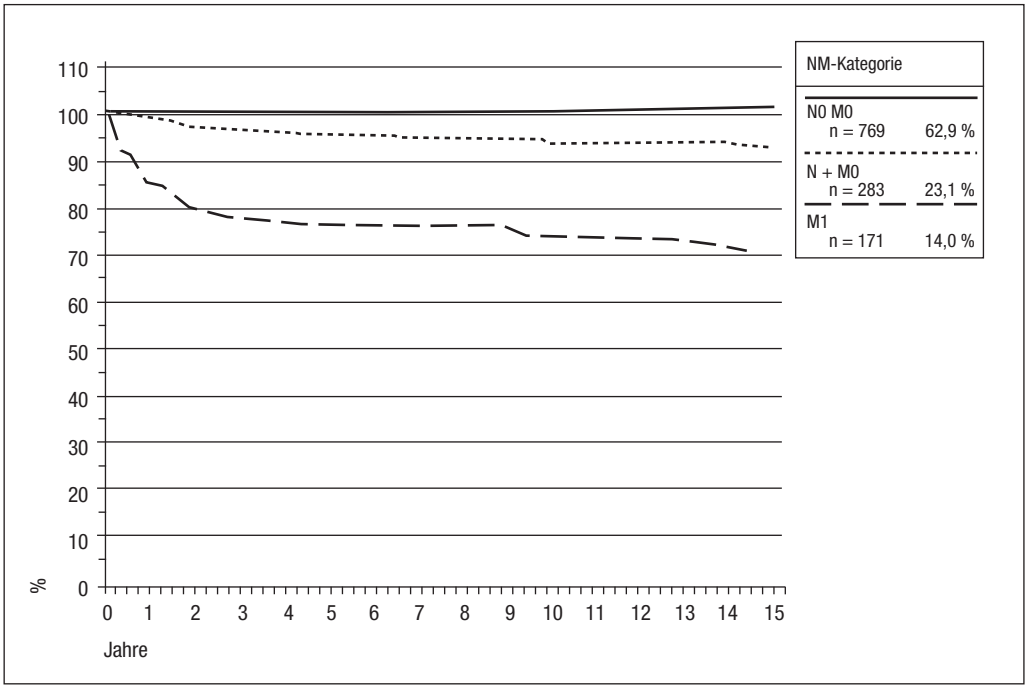


Abbildung 23. Hodentumor – Relatives Überleben nach NM-Kategorie.

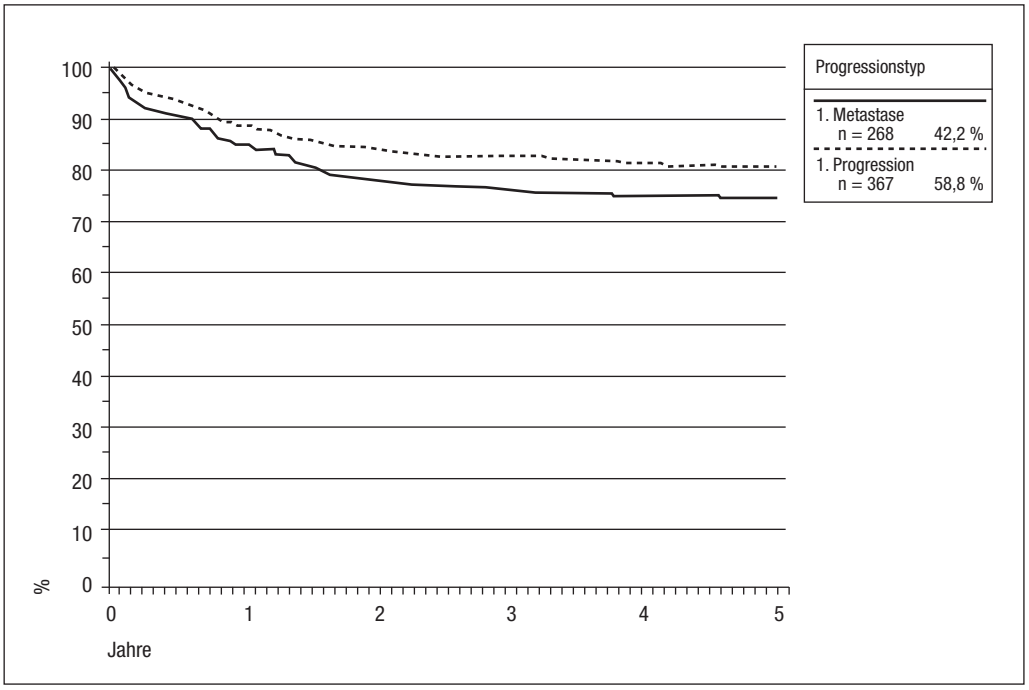


Abbildung 24. Hodentumor – Beobachtetes Überleben ab Progression nach Progressionstyp.

ein passwortgeschützter Online-Zugang zu ausführlichen epidemiologischen und klinikspezifischen Auswertungen.

– Für Kooperationspartner, die ihre Klinikregister mit fortschreiben möchten, gibt es einen direkten Zugang auf die Datenbank via Chipkarte.

Literatur

1 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI) (2008) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. http://www.rki.de/krebs
2 Tumorzentrum München. Tumorregister München (TRM). http://www.tumorregister-muenchen.de
3 Epidemiologisches Krebsregister Saarland. http://www.krebsregister.saarland.de
4 National Cancer Institute SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results (2006) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003
5 Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Bericht des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters für das Jahr 2005 – Krebs in Bayern im Jahr 2003

Voraussetzungen für die Führung eines validen Klinikregisters im Tumorregister München (TRM)

Dateneigentümer (Melder) kann eine Klinik, die Abteilung eines Krankenhauses oder ein niedergelassener Arzt sein; das jeweilige Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, zu denen der Melder mit mindestens einer Information beigetragen hat.

In der meldenden Institution ist sicherzustellen, dass

- alle bioptisch gesicherten malignen Erkrankungen unabhängig von der durchgeführten Therapie, auch bei alleiniger Hormontherapie oder einer Therapie expectans, gemeldet werden,
- die Meldungen regelmäßig und versorgungsbegleitend (monatlich, jeden zweiten oder dritten Monat je nach Patientenzahl) erfolgen,
- die erste Progression als Ende des krankheitsfreien Intervalls für jeden Patienten mit Befunddatum und Art der Progression gemeldet wird,
- die Art der Progression nach Lokalrezidiv, regionärem Lymphknotenrezidiv und Fernmetastase (einschließlich Lokalisation der Fernmetastase) unterschieden wird,
- der Prozess der Dokumentation wird in einer Klinik reibungsloser ablaufen, wenn Inhalte, Zuständigkeiten und klinikinterne Daten- und Dokumentenflüsse schriftlich fixiert werden.

Es ist regelmäßig (einmal jährlich zum Abschluss einer Jahrgangskohorte) zu prüfen,

- ob alle Patienten mit malignen Erkrankungen (primär und im Verlauf) dokumentiert und an das TRM gemeldet sind,
- ob die Qualität der Dokumentation vorzeigbar ist,
- ob für Sterbefälle (neben den vom TRM anhand der Todesbescheinigungen eingefügten Todesursachen) der Krankheitsverlauf hinsichtlich eventuell diagnostizierter Progressionen vollständig dokumentiert ist und aus den Daten ersichtlich ist, ob der Patient tumorabhängig verstorben ist oder nicht.

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Gonadotoxizität bei der Therapie urogenitaler Tumoren

H. Geinitz, C. Heinrich, K. Jess, C. Clemm, B. Liedl, F. Zimmermann

Fertilität und Sexualität stellen heute eine Hauptsäule der Lebensqualität von langzeitüberlebenden Krebspatienten dar. Besonders für junge Tumorpatienten ist die Frage der Familienplanung ein wichtiger Gesichtspunkt, der in der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte. Nach ausführlicher Beratung des Patienten sollte versucht werden, einen Erhalt der Fertilität und der Sexualfunktionen zu ermöglichen.

Die Gonadotoxizität wird im Wesentlichen durch das ausgewählte Therapieschema bestimmt. Die Art des Zytostatikums (z. B Alkylantien), die Höhe der Strahlendosis und die Wahl des Bestrahlungsfeldes beeinflussen die Spätnebenwirkungen maßgeblich.

Eine frühzeitige ausführliche Aufklärung des Patienten über fertilitätserhaltende Maßnahmen sollte angestrebt werden, ggf. in Kooperation mit einem reproduktionsmedizinischen Zentrum.

Zu beachten ist, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwa zwei Drittel der Patienten eine Störung der Gesamtfunktion der Hoden aufweisen und somit subfertil bis infertil sind. Die Ursache hierfür ist letztlich noch unbekannt. Mögliche Einflüsse, wie erhöhte Hormonspiegel im Sinne einer paraneoplastischen Reaktion, aber auch immunologische Reaktionen werden diskutiert.

Diagnose gonadaler Funktionsstörungen

Mit Hilfe von Anamnese, klinischer Untersuchung, Hormonuntersuchung, Spermiogramm und Histologie können Funktionsstörungen der männlichen Gonaden diagnostiziert werden.

Die Bestimmung der Gonadotropine (FSH, LH) hat sich zur Beurteilung der Toxizität nach Strahlentherapie und Chemotherapie als wegweisend erwiesen, ergänzend sollte ein Spermiogramm angefertigt werden (siehe auch Abbildung 1). Histologische Befunde der Gonaden sind ohne weitere Relevanz.

Endokrine und reproduktive Funktionsstörungen und Möglichkeiten der Prävention

Nach Chemotherapie

Nach zytostatischer Therapie treten sowohl reproduktive als auch endokrine Funktionsstörungen der Gonaden auf. Das Germinalepithel der Gonaden des Mannes zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und durch eine hohe Regenerationsfähigkeit aus. Die Leydig-Zellen als endokrines Zellsystem der Gonaden weisen eine geringe Proliferationsrate auf, so dass es auch nach aggressiver Chemotherapie nicht zu einem klinisch relevanten Testosterondefizit kommt [1].

Der Schweregrad der gonadalen Toxizität ist neben dem Alter des Patienten insbesondere von der Intensität bzw. der Anzahl der Therapiestöße der durchgeführten zytostatischen Behandlung abhängig [1]. Die akute Infertilität macht sich ab 6 Wochen nach Therapiebeginn bemerkbar und die Spermienzahl erholt sich etwa 12 Wochen nach Ende der Therapie wieder. Der chronische Schaden ist klinisch bedeutsamer, da eine Repopulation der Keimzellen sehr lange dauern kann oder sich der Schaden als irreversibel zeigt. Die

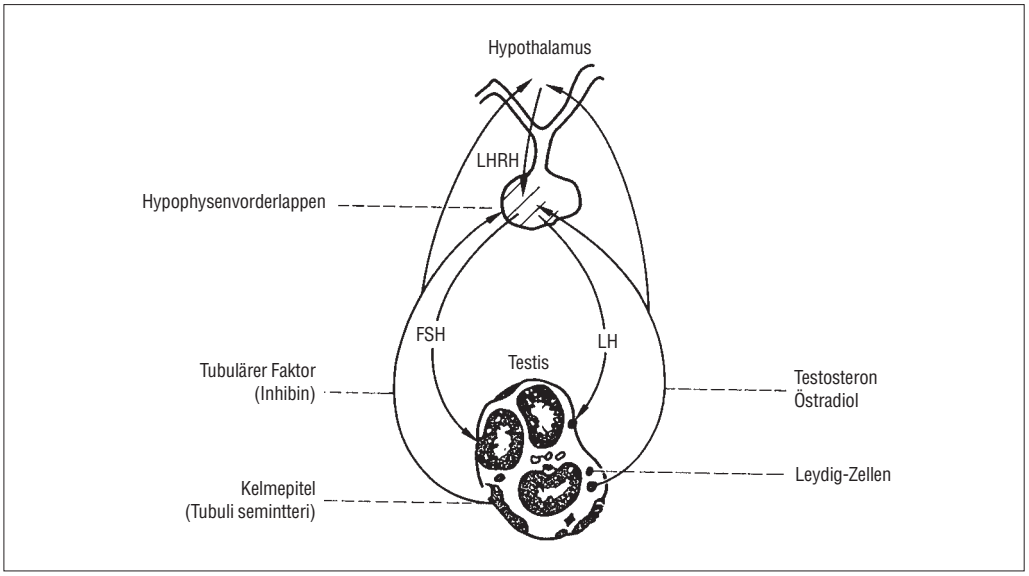


Abbildung 1. Gonadotoxizität bei der Therapie urogenitaler Tumoren.

zytostatikabedingte Azoospermie ist für eine Reihe von Substanzen sicher nachgewiesen [2].

Bei der Chemotherapie ist die Vermeidung potenziell gonadotoxischer Substanzen (z. B. Cisplatin) (Tabelle 1) und der Ersatz durch weniger toxische Therapien empfohlen worden, sofern dies durch das jeweilige Therapieschema möglich erscheint. Die Festlegung von Grenzdosen ist schwierig und sehr unscharf. Inzwischen haben sich aber für die einzelnen Zytostatika Dosisbereiche herauskristallisiert, die zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der Fertilität führen. So hat Cyclophosphamid bei Dosen zwischen 6 g und 10 g bei Männern eine irreversible Azoospermie zur Folge [3, 4].

Die Effektivität einer medikamentösen Protektion wird derzeit in klinischen Studien überprüft. Der Einsatz von Releasing-Faktoren wie LHRH hatte zwar im Mausmodell eine Protektion des Keimepithels verursacht. Bei klinischer Anwendung bei Hodentumor-Patienten konnten durch die Verabreichung von LHRH keine protektiven Wirkungen auf Testosteron und FSH sowie das Spermiogramm gezeigt werden [5, 6].

Nach Strahlentherapie

Der Hoden ist im Gegensatz zum Ovar sehr strahlenempfindlich. Schon Dosen von 1,5 Gy, max. 2,5 Gy, können zu irreversibler Azoospermie führen. Eine Einzeitbestrahlung wird dabei besser als eine fraktionierte Strahlentherapie toleriert. Die Fraktionierung hat im Gegensatz zu Beobachtungen an nahezu allen anderen biologischen Strukturen keinen Schutzeffekt. So kommt es bereits ab fraktioniert applizierten Gesamtdosen von 0,1–0,3 Gy zu einer reversiblen temporären Oligospermie und ab Dosen von 0,5 Gy zu temporären Azoospermien, während eine einmalige Strahlendosis bis 0,5 Gy lediglich mit einer reversiblen Oligospermie, ab 2,0 Gy mit einer teilweise vollständigen Erholung nach etwa 30 Monaten und selbst nach 10 Gy mit einer teilweisen Erholung des Spermatogrammes beantwortet wird [7].

Befruchtungsfähige Spermien können, falls sie als Spermatiden bestrahlt worden sind, Träger von Mutationen sein. Eine Befruchtung durch diese sollte unbedingt verhindert werden. Nach abgeschlossener Strahlentherapie kann nach einiger Zeit erneut eine Spermienproduktion auf-

Tabelle 1. Infertilität nach Therapie mit verschiedenen Zytostatika [2].

Spermatotoxische Wirkung	Substanz
Gesichert	• Chlorambucil • Cyclophosphamid • Nitrosoharnstoff • Busulfan • Fludarabin • Procarbazin • CCNU
Wahrscheinlich	• Doxorubicin • Vinblastin • Cytarabin • Cisplatin • Topoisomerase-I-Hemmstoffe
Unwahrscheinlich	• Methotrexat • 5-Fluorouracil • 6-Mercaptopurin • Vincristin
Nicht bekannt	• Bleomycin • Etoposid • Gemcitabin • Taxane • Oxaliplatin • Irinotecan

treten (Tabelle 2). Diese Spermien sind als Spermatogonien bestrahlt worden, welche sich in Bezug auf Mutationen als relativ resistent darstellen. Einem Kinderwunsch kann dann unter Berücksichtigung klinischer sowie dosimetrischer Befunde im Einzelfall stattgegeben werden [7].

Die Leydig-Zellen sind im Vergleich zum Samenepithel nur mäßig empfindlich. Zwar kann man nach 1–2 Gy bereits erhöhte FSH- und LH-Serumspiegel als erstes Zeichen einer abgeschwächten Hormonproduktion finden, und schon nach 3–4 Gy erstmals verminderte Testosteron-Serumspiegel, jedoch sind Hormonausfälle erst bei Dosen über 24 Gy möglich (und reversibel). Eine Kontrolle und gegebenenfalls medikamentöse Substitution kann dann sinnvoll sein. In der Regel zeigt sich die Hormonproduktion jedoch bei therapeutischen Dosen weitgehend strahlenresistent [8].

Tabelle 2. Nebenwirkung fraktionierter Bestrahlung auf männliche Gonaden (Hoden) [4, 9].

Gesamtdosis (Gy)	Nachweis von Spermatozoen (Monate nach Behandlungsbeginn)
0,6–0,8	8–10
> 0,8	10–12
> 1,0	16–20
> 1,2	< 24
> 1,5/2,5	25 bzw. nie

Die Verwendung des Gonadenschutzes führt zu einer Reduktion der direkt vom Bestrahlungsgerät ausgehenden Dosis. Die Patienten sollten über diese Möglichkeit des Gonadenschutzes informiert werden (insbesondere Patienten mit einem Seminom). Die Indikation zur Bestrahlung ist streng zu stellen und die notwendige Feldgröße genau festzulegen. Dies wird zunehmend bei Seminom-Patienten mit alleiniger paraaortaler Bestrahlung durchgeführt.

Nach Operation

Bei der retroperitonealen Lymphadenektomie, die im Bereich des Lymphabflussgebietes der Hoden paraaortal und um die Nierenhili durchgeführt wird, kommt es durch die enge Beziehung zwischen sympathischen Nervenfasern und Lymphbahnen als unmittelbare Folge der Lymphknotendissektion zu einer partiellen oder kompletten Zerstörung der sympathischen Fasern und/oder der Grenzstrangganglien. Je nach Radikalität des Eingriffes und je nach Variabilität des anatomischen Verlaufes dieser Nervenfasern stellt sich ein partieller oder totaler Ausfall der Emission und/oder des Blasenhalsschlusses ein. Die Folge ist das Ausbleiben des Samenergusses, die Anejakulation. Nach einer kompletten, bihilären retroperitonealen Lymphadenektomie treten bei etwa 70–80 % der Operierten postoperative Ejakulationsstörungen (retrograde Ejakulation, Transportaspermie) auf. Die jüngste Modifikation ist die nervenerhaltende Lymphadenektomie. Für die Erhaltung der Ejakulation scheint insbesondere das paraaortale

Nervengeflecht unterhalb des Abganges der A. mesenterica ausschlaggebend zu sein. Diese sympathischen Nervenfasern, welche sich entlang der Aorta hinunter zum Plexus hypogastricus vereinigen, müssen bei einer „nerve-sparing RLA“ dargestellt und geschont werden (Abbildung 2). Ein Erhalt des Samenergusses kann damit wahrscheinlicher gemacht werden [1].

Therapie der Ejakulationsstörung

Wenn es trotz dieser Maßnahmen zu einem Ejakulationsverlust oder retrograder Ejakulation kommt, bieten sich Techniken wie die medikamentöse Beeinflussung des Ejakulationsreflexes mit z. B. Ephedrin, Midodrin (= Gutron®) oder Imipramin (= Tofranil®) an. Auch haben Kathetertechniken zur Entnahme des Ejakulates aus der Blase ebenso wie Elektro-Ejakulation ihren Stellenwert. Doch können auch diese Techniken selbst unter Einbeziehung der In-vitro-Fertilisation und Einzelzell-Injektion die Reproduktivität nicht wesentlich anheben. Deshalb gilt es, toxische Störungen primär zu vermeiden.

Zur Therapie der Ejakulationsstörung werden Sympathomimetika bzw. Anticholinergika eingesetzt (Tabelle 3). Imipramin ist bei einem Emissionsverlust in etwa 50 % und bei retrograder Ejakulation in etwa 90 % erfolgreich. Die Elektro-Ejakulation führt in etwa 87 % zu einer antegraden Ejakulation [10–13].

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) hat die Erfolgsrate der In-vitro-Fertilisierung wesentlich verbessert, da man lediglich einige Spermien benötigt. Sogar bei schwerstem testikulären Schaden (z. B. Schrumpfhoden, FSH-Erhöhung) findet man mittels testikulärer Spermienextraktion (TESE) bei entsprechender Suche in etwa 50 % der Fälle Spermien in so genannten Spermiogenese-Inseln.

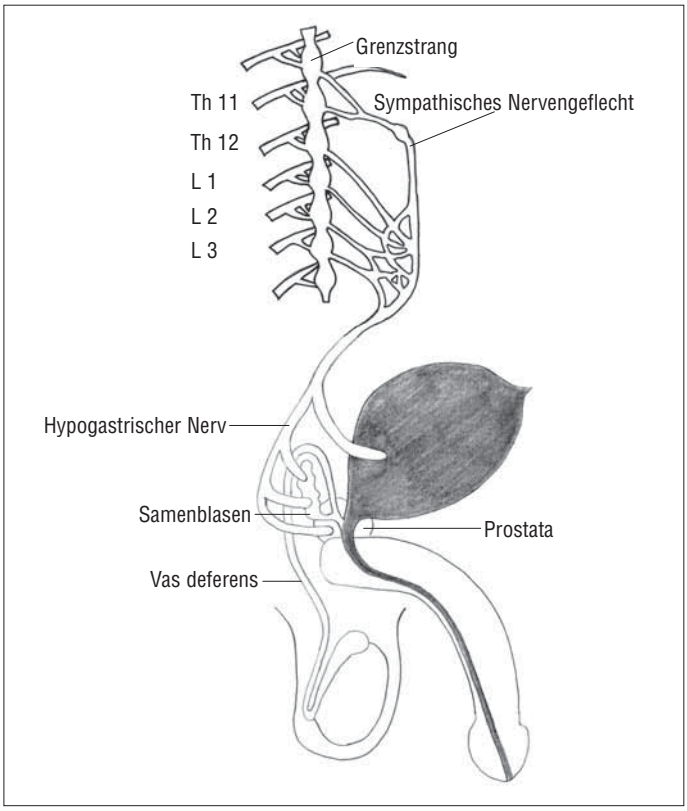


Abbildung 2. Neuroanatomie der Emission.

Tabelle 3. Therapieverfahren bei retrograder Ejakulation bzw. Anejakulation.

1. Sympathomimetika / Anticholinergika – Midrodrin (z. B. Gutron®) 15 mg i.v. oder 15 Tropfen oral – Imipramin (z. B. Tofranil®) 3 × 25 mg oral
2. Gewinnung von Spermien aus dem Urin (Harnalkalisierung, Instillation von Häm-F10-Lösung)
3. Elektro-Ejakulation
4. MESA + TESE für ICSI
5. Prophylaktische Kryokonservierung von Spermien

MESA: Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
TESE: Testikuläre Spermienextraktion
ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität

Bedenken, wegen möglicher Teratogenität auf eine Schwangerschaft nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie zu verzichten, lassen sich durch die gegenwärtigen Daten in der Literatur nicht belegen. Die Abortrate liegt bei nicht exponierten Paaren bei etwa 4 %. Die Analyse von Schwangerschaften bei 848 exponierten Tumorpatienten mit 1761 Schwangerschaften hat 1389 unauffällige Kinder und 53 Missbildungen ergeben (Tabelle 4), was der Missbildungsrate von 4 % in der nicht exponierten Bevölkerung entspricht [4, 29].

In einer Zusammenstellung von Rister et al. lag die Rate der Missbildungen etwas höher bei 7 %, wobei hier unterschiedliche Einteilungen der Missbildungsschweregrade vorlagen [14]. Bei 70 Hodentumor-Patienten nach Radio-, Chemo- oder kombinierter Therapie zeigte sich kein Anstieg von Missbildungen, wobei jedoch hier die Fallzahl für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend ist. Insgesamt ist das Mutagenitätsrisiko nach derzeitigen Daten nicht wesentlich erhöht. Eine Untersuchung von Kindern, bei denen ein Elternteil eine Strahlentherapie (Gonadendosis: 0,01–2 Gy) aufgrund eines bösartigen Tumors erhalten hatte, zeigte eine erhöhte Frühgeburtsrate von 52,2 %. Die Kinder hatten aber ein normales Geburtsgewicht und waren voll entwickelt ohne erhöhte Raten für Fehl-/Missbildungen, Chromosomenaberrationen oder mentale Retardierungen. Die Rate für eine strahleninduzierte Erbkrankheit oder Fehlbildung liegt nach dieser Studie bei < 0,1 % [15].

Tabelle 4. Schwangerschaften bei Tumorpatienten [4].

Exponierte Patienten	848 (davon 79 % weiblich)
Schwangerschaften	1761
Aborte	373 (davon 132 elektiv)
Unauffällige Kinder	1389
Missbildungen	53 (4 %)

Eine Studie in USA und Dänemark mit mehr als 25 000 Tumorpatienten zeigte eine Gonadendosis von < 0,01 bis 7,0 Gy (Median: 0,07 Gy) für Hoden sowie von < 0,01 bis > 25 Gy (Median: 0,13 Gy) für Ovarien. Mehr als 49 % hatten eine Gonadendosis von mehr als 0,1 Gy und 16 % eine Gonadendosis von mehr als 1,0 Gy. Dies zeigt, dass die Gonadendosis eine weite Spanne aufweist und viele Patienten und Patientinnen eine Dosis nahe der Infertilitätsgrenze erhalten [16].

Das Risiko sekundärer Tumorerkrankungen ist bei Kindern nach höheren Dosen von Cisplatin oder Cyclophosphamid und Knochenmarktransplantation erhöht, ohne spezielle Risikogruppen oder Tumorentitäten, so dass als Schlussfolgerung derzeit lediglich die Empfehlung zur Vermeidung weiterer Noxen nach Krebserkrankung im Kindesalter gegeben werden kann [17].

IVF, ICSI und Kryospermakonservierung

Bei Hodentumor-Patienten ist trotz der vorbestehenden Fertilitätseinschränkung auch nach intensiver Therapie nach drei bis fünf Jahren von

einer Rückbildung der toxischen Nebenwirkungen auf das Keimepithel auszugehen, so dass immer wieder über eine Erfüllung des Kinderwunsches bei Hodentumor-Patienten berichtet wird. Trotzdem hatten bei bestehendem Kinderwunsch nur 44 % der Hodentumor-Patienten nach fünf Jahren ein Kind. Neuere Verfahren der In-vitro-Fertilisation und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) machen Hoffnung, dass die intrauterine Fertilisierungsrate von 30 % deutlich angehoben werden kann. Aktuelle Untersuchungen haben bislang auch bei eingeschränktem Spermiogramm keine genetischen Defekte ergeben und zeigen, dass die Gametenintegrität auch bei Oligozoospermie gegeben ist. Eine erfolgreiche Vaterschaft durch diese neuen Methoden ohne erhöhte Schäden der untersuchten DNA konnte belegt werden [18]. Eine Umfrage unter 226 Hodentumor-Patienten hatte eine Rückmeldung von 14 gesunden Kindern (6 %) ergeben [19]. Die durchschnittlichen Kosten für eine In-vitro-Fertilisation ohne ICSI betragen in Deutschland momentan 400–1000 € pro Behandlungszyklus, mit ICSI 1000–4000 € pro Zyklus. Zuschüsse von der gesetzlichen Krankenkasse werden nur bei verheirateten Paaren unter 35 Jahren gewährt [9, 20].

Die Kryokonservierung von Spermien ist eine enorm wichtige Maßnahme vor intensiven Therapiemaßnahmen wie Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie. Erfahrungen sind vor allem bei Hodentumor-Patienten sowie vor retroperitonealer Lymphadenektomie oder Bestrahlung im Unterbauch- und Gonadenbereich gesammelt worden. Ein erfolgreiches Einfrieren ist bei einer Motilität von 40 % bei 20 Millionen Spermien gegeben, wobei die Beweglichkeit nach Einfrieren und Auftauen mit Verlustraten von 30–50 % einhergeht. Dank aktueller Fertilisationsmethoden mit Einzelzell-Injektion haben sich die Anforderungen an die Spermienqualität reduzieren lassen. So kann auf eine mehrmalige Sammlung und 5-tägige Karenz inzwischen verzichtet werden. Neuere Daten zeigen eine Erfolgsrate von 70 %, wobei von 716 injizierten Spermatozoen 548 (77 %) überlebten und eine Befruchtung bei 240 (44 %) erreicht wurde [8, 21].

Wichtig ist, dass vor der Therapie Zeit für die Kryokonservierung bleibt und der Patient auf diese Maßnahme hingewiesen wird. Die Kosten für die Bereitstellung und Aufbewahrung betragen etwa 250,– € pro Jahr und werden in der Regel von den Kassen nicht übernommen. In Ausnahmefällen kann aufgrund der Tumorerkrankung ein Antrag gestellt werden.

Nebenwirkungen auf das Endokrinum

Bei Männern ist die Testosteronproduktion in der Regel nicht beeinträchtigt, so dass nicht regelhaft eine Substitution erfolgen muss. Bei vorbestehender Germinalzellaplasie, die bei mehr als einem Drittel der Patienten vorliegt, kann jedoch durch die toxische Therapie auch bei normalen Testosteronwerten das freie Testosteron schon beträchtlich erniedrigt sein [5, 9, 22]. Bei nachgewiesenem Testosteron-Mangel sollte die Substitution z. B. mit Testoviron® 250 mg i.m. alle drei bis vier Wochen oder als subkutane bzw. transdermale Therapie erfolgen.

Bezüglich der Lebensqualität und der Einschränkungen der hormonellen Funktion bei Testosteronmangel mit Verlust von Libido und Erektion wurden Untersuchungen an Strahlentherapie-Patienten nach Seminom durchgeführt. Bei 130 Patienten wurde das Orgasmusgefühl nach Therapie gegenüber dem Zustand vor Therapie als reduziert empfunden [23].

Psychosoziale Auswirkungen

Bedingt durch Tumorerkrankung, Behandlung und endokrine Umstellung können auch Konflikte in der Partnerschaft oder im familiären Zusammenleben auftreten, die ihre Ursache in sexuellen Störungen haben und andererseits das Sexualleben stark beeinflussen. Diese Störungen sollten gezielt angesprochen und bei der Beratung nicht schamhaft ausgeklammert werden. Auch wenn organisch und hormonell keine wesentlichen Störungen auftreten, sind doch die Verarbeitung des Tumors und die Behandlungsfolgen eine mögliche Ursache für Störungen im partnerschaftlichen Zusammenleben. Dabei ist diesem Aspekt in der Nachsorge mehr Gewicht zu geben. Fragen nach Kinderwunsch, Sexual-

partner, Libido, erektiler und ejakulatorischer Funktion sollten regelmäßig gestellt werden. Durch Beratung können Ängste abgebaut, Krisen vermieden und die Belastbarkeit der Patienten erhöht werden. Welche Rolle ein unerfüllter Kinderwunsch bei jungen Paaren spielen kann, ist nicht zu unterschätzen und sollte in ruhigen Gesprächen mit einem gewissen Zeitabstand von der erfolgreichen Tumorbehandlung aktiv angegangen werden.

Beratung

Wie zuvor bereits beschrieben, ist die Aufklärung der Patienten über mögliche Nebenwirkungen auf die Reproduktivität und über die Möglichkeit hormoneller Störungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt vor Behandlung notwendig. Dabei spielen die familiäre Situation und ein möglicher Kinderwunsch eine große Rolle. In diesem Zusammenhang muss der Patient auch darauf hingewiesen werden, dass sich durch den Einsatz fertilitätserhaltender Maßnahmen der Beginn der Therapie verzögern kann.

Insbesondere während der laufenden Therapie und zumindest bis sechs Wochen nach Ende der Strahlentherapie sollte zu einer Kontrazeption geraten werden. Die Entwicklungszeit ausgehend von der Stammzelle beträgt etwa 67 Tage; somit ist davon auszugehen, dass 6–8 Wochen nach Behandlungsende keine geschädigten Spermatiden mehr vorhanden sind [8]. Die früher geübte Praxis mit der Empfehlung einer 2-jährigen Konzeptionsverhütung kann aufgrund der gegenwärtigen Daten zur Missbildungs- und Abortrate nicht mehr empfohlen werden. Sie erscheint jedoch unter dem Aspekt sinnvoll, dass das Rückfallrisiko der Erkrankung nach zwei Jahren besser abschätzbar ist [24, 25]. Risiken bezüglich Mutagenität, Kanzerogenität und endokriner Funktionsstörung sollten dargelegt und weiter untersucht werden. Das Thema der Gonadotoxizität sollte nicht tabuisiert, sondern in der Tumornachsorge offen angesprochen werden, um die Patienten in ihrem Lebensgefühl bei diesen Fragen kompetent beraten und unterstützen zu können [26, 27].

Literatur

1 Wolff H, Pesic K (2001) Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität bei Männern. In: Heinemann V, Tumorzentrum München (Hrsg.) Manual: Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie. Zuckschwerdt, München, 150–157
2 Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Weiss J, Schmoll HJ (1999) Gonadale Toxizität und Infertilität. In: Schmoll HJ, Hoeffken K, Possinger K. (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie, 3. Auflage. Springer, Berlin, 1427–1440
3 Gradishar WJ, Schilsky RL (1989) Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Semin Oncol 16: 425–436
4 Sherins RJ (1993) Gonadal dysfunction. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg R (eds) Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2395–2404
5 Gerl A, Clemm C, Wilmanns W (1993) Gonadale Funktionsstörungen nach Therapie von Hodentumoren. Dtsch Med Wochenschr 118: 683–685
6 Kreuser ED, Kath R (2001) Spättoxizität nach Zytostatikabehandlung. In: Huhn D, Hermann R (Hrsg.) Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen, 4. Auflage. Fischer, Stuttgart, 90–93
7 Herrmann T, Baumann M, Dörr W (2006) Klinische Strahlenbiologie, 4. Auflage. Urban & Fischer, München, 174–179
8 Sauer R (2003) Strahlentherapie und Onkologie, 4. Auflage, Urban & Fischer, München, 200–201
9 Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI (2001) Gonadal dysfunction. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg R (eds) Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2923–2939
10 Goldwasser B, Madgar I, Jonas P, Lunenfeld B, Many M (1983) Imipramine for treatment of sterility in patients following retroperitoneal lymph node dissection. Andrologia 15: 588–591
11 Nijman JM, Jager S, Boer PW, Kremer J, Oldhoff J, Koops HS (1982) The treatment of ejaculation disorders after retroperitoneal lymph node dissection. Cancer 50: 2967–2971
12 Ohl DA (1993) Electroejaculation. Urol Clin North Am 20: 181–188
13 Urek PJ, Lowther DN, Carroll PR (1998) Fertility issues and their management in men with testis cancer. Urol Clin North Am 25: 517–531
14 Rister M, Müller AM, Gladtke E (1983) Kinder ehemalig krebskranker Patienten. Dtsch Med Wochenschr 108: 1137–1142
15 Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, Robison LL, Mertens AC, Winther JF, Olsen JH, Boice JD Jr. (2004) Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: gonadal dose reconstruction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 542–552

16 Herrmann T, Thiede G, Trott KR, Voigtmann L, (2004) Nachkommen präkonzeptionell bestrahlter Eltern. Abschlussbericht einer Longitudinalstudie 1976–1994 und Empfehlungen zur Patientenberatung. Strahlenther Onkol 180: 1976–1994
17 Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J, Kaatsch P (2003) Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. Eur J Cancer 39: 808–817
18 Thomsen AB, Campbell AJ, Irvine DS (2002) Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case control study. Lancet 360: 361–367
19 Pesic K (1998) Primäre retroperitoneale Lymphadenektomie bei nicht seminomatösen Hodentumoren und die Auswirkung auf die Ejakulation. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München
20 Wolff H, Meurer M (1993) Kinderwunsch auf Eis gelegt. MMW, Münch Med Wochenschr 135: 12–13
21 Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A (1993) Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 59: 826–835
22 Aass N, Fosså SD, Theodorsen L, Norman N (1991) Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer. Eur J Cancer 27: 1087–1091
23 Tinkler S, Grahame CW, Kerr HG (1992) Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumours of the testis. Radiother Oncol 25: 207–212
24 Fosså SD, Aass N, Kaalhus O (1989) Long-term morbidity after infradiaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer. Cancer 64: 404–408
25 Grossfeld GD, Small EJ (1998) Long-term side effects of treatment for testis cancer. Urol Clin North Am 25: 503–515
26 Clemm C (1994) Kinderwunsch nach Chemotherapie. In: Schmid L, Wilmanns W (Hrsg.) Praktische Onkologie IV. Aktuelle Onkologie, Band 81. Zuckschwerdt, München, 125–142
27 Clemm C (2002) Aufklärungsschrift für Patienten mit Hodentumoren sowie alle, die mit dieser Krankheit befasst sind. Meissner Druck, Oberaudorf
28 Schilsky RL (1989) Male fertility following cancer chemotherapy. J Clin Oncol 7: 295–297
29 Schleunig M, Clemm C (1987) Chromosomal aberrations in a newborn, whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. N Engl J Med 317: 1666–1667

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Erektile Dysfunktion bei urogenitalen Tumoren

T. C. Stadler, M. Siebels, H. van Randenborgh

Ätiologie und Diagnostik der erektilen Dysfunktion nach uro-onkologischen, beckenchirurgischen Operationen oder perkutaner/interstitieller Strahlentherapie der Prostata

(H. van Randenborgh)

Allgemeines, Inzidenz

Das Leben eines Patienten nach radikaler Prostatektomie (RP) oder Zystoprostatektomie (ZP), den häufigsten uro-onkologischen beckenchirurgischen Eingriffen in der Urologie, ist von drei Phasen geprägt. Die erste Phase betrifft die Zeit unmittelbar nach der Operation mit Konzentration auf die Genesung und Wundheilung, die zweite unmittelbar anschließende Phase betrifft das Wiedererlangen der Kontinenz. Sind diese beiden Phasen abgeschlossen, so tritt die dritte Phase ein. Hier spielt die erektile Funktion als wichtiger Bestandteil der Lebensqualität eines präoperativ potenten und sexuell aktiven Mannes eine entscheidende Rolle. Nach RP oder ZP leiden 30–100 % der Patienten an einer erektilen Dysfunktion (ED) [1]. Für mehr als 60 % der Patienten ist die postinterventionelle erektile Dysfunktion ein großes Problem. Der Schweregrad der ED hängt entscheidend von der uni- oder bilateralen Schonung des neurovaskulären Bündels bei der Prostatektomie ab. So erklären sich die guten Potenzraten (bis zu 100 %) nach radikaler Zystektomie unter Belassen der Prostata. Werden die Patienten aufgrund eines Prostatakarzinoms primär perkutan strahlentherapiert, so kommt es in 56–72 % zu einer ED in Abhängigkeit von der Strahlendosis [2]. Die Impotenzraten nach Brachytherapie (BT) liegen in verschiedenen Studien nach einem mittleren Follow-up von 6 bis 7 Jahren zwischen 48 % und 61 % [3, 4, 5]. Die Art der Therapie, ob Operation oder Strahlentherapie, scheint demnach mittelfristig keinen entscheidenden Einfluss auf die Potenzraten der Patienten zu haben.

Tabelle 1. ED nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms.

Autor	Jahr	Therapie	n	m-FU (Monate)	ED (%)
Shipley [33]	1988	EBRT	121	54	37–51
Zelefsky [11]	1999	EBRT	98	14	51–68
Merrick [12]	2002	BT	425	40,4	61
Fulmer [4]	2001	BT	45	ND	8–51
Walsh [6	2002	RP	64	ND	14
Noldus [8]	2002	RP	366	ND	8–67

EBRT = perkutane Strahlentherapie; BT = Brachytherapie;
RP = radikale Prostatektomie; m-FU = mittleres Follow-up;
ND = keine Angaben

Siegel et al. [2] untersuchten prospektiv 802 Männer mit Prostatakarzinom nach kurativer Therapie mit RP, perkutaner Strahlentherapie (EBRT) und Watchful-waiting. Bei einem mittleren Follow-up von 53 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Potenzraten (EBRT 15 %, RP 10 %). Daher kommt dem behandelnden Urologen nicht nur hinsichtlich der Tumornachsorge, sondern auch im Hinblick auf die Beratung und Behandlung der Tumorpatienten bei vorhandener ED eine wichtige Rolle zu.

Ätiologie

Ätiologisch sind fünf Gründe für eine erektile Dysfunktion nach uro-onkologischen, beckenchirurgischen oder strahlentherapeutischen Interventionen zu nennen:

1. Neurogene erektile Dysfunktion
2. Veno-okklusive Insuffizienz und arterielle Insuffizienz
3. Cavernöse Fibrose, Atrophie und Kollagenisierung
4. Dissektion akzessorischer pudendaler Arterien
5. Präoperativ bestehende erektile Dysfunktion, die durch die Operation weiter verschlechtert wird.

Neurogene ED

Entscheidend für die Prävention einer postoperativen ED ist die Schonung des neurovaskulären Bündels (NVB) mit seinen Nn. erigentes. Nach uro-onkologischen, beckenchirurgischen Operationen der Prostata sind 22–47 % (mit Sildenafil 50–73,5 %) der Patienten mit unilateraler und 56–77 % (mit Sildenafil 71,4–92 %) der Patienten mit bilateraler Schonung des NVB postoperativ potent [6–9, 11, 25, 32, 34]. Durch die zusätzliche Gabe von Sildenafil kann die Potenzrate deutlich gesteigert werden. Hierüber liegen jedoch bislang noch keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien vor. Der Ausprägungsgrad der ED in den oben genannten Studien war ebenfalls ganz entscheidend beeinflusst durch das Alter, eine bereits präoperativ bestehende ED und das Tumorstadium.

Eine neurogene Ätiologie der ED nach EBRT oder BT konnte bislang nicht bewiesen werden, jedoch scheint bei 3–12 % der Patienten eine radiogene Schädigung der Nn. erigentes als Ursache vorzuliegen.

Venöses Leck und arterielle Insuffizienz

Mulhall et al. [10] untersuchten 96 Patienten, präoperativ potent, nach nervschonender radikaler Prostatektomie. Postoperativ erfolgte keine Therapie der ED über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dynamische cavernosometrische und farbduplexsonographische Untersuchungen ergaben in den Zeiträumen bis 4 Monate, 4 bis 8 Monate,

Tabelle 2. Potenzraten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der uni- oder bilateralen Schonung des neurovaskulären Bündels.

Autor	Jahr	Keine Nervschonung	Unilaterale Nervschonung	Bilaterale Nervschonung
Catalona [334]	1994	ND	47 %	68 %
Kim [18]	2001	ND	22 %	77 %
Rabbani [7]	2000	ND	25 %	65 %
Kedia [25]	1999	15,4 % + V	50 % + V	71,4 % + V
Walsh [6]	2002	ND	ND	86 %, davon 30 % + V
Graefen [35]	2006	ND	33,5 % 73,5 % + V	56 % 92 % + V
Stolzenburg [32]	2007	ND	34 %	69,8 %

+ V = mit Viagra® (Sildenafil); ND = keine Angaben

9 bis 12 Monate und länger als 12 Monate postoperativ, dass im Verlauf die Häufigkeit eines venösen Lecks signifikant zunahm, während die arterielle Insuffizienz gleich blieb. So fand sich 4 Monate nach Operation bei 14 % der Patienten ein venöses Leck und nach 12 Monaten immerhin bei mehr als 50 %. Mulhall fand zudem, dass sich auch die Prognose einer ED bei einem venösen Leck deutlich verschlechterte. Bei 47 % der Patienten mit normalem Gefäßstatus war eine spontane Erektion möglich, während dies nur bei 31 % mit einer arteriellen und bei 8 % mit einer venösen Insuffizienz der Fall war.

Nach EBRT scheint insbesondere die arterielle Versorgung der Schwellkörper insuffizient zu sein. Zelefsky et al. [11] evaluierten 98 Patienten, die nach EBRT impotent waren. Bei 63 % bestand eine arterielle Insuffizienz. Merrick et al. [12] konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass eine Dosisreduktion und die Schonung des Bulbus penis zu einer signifikanten Verringerung einer ED nach EBRT führten. Mangar et al. [13] zeigten in einer Dosis-randomisierten Studie (64 Gy vs. 74 Gy) zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom, dass die am Bulbus penis applizierte Dosis signifikant mit dem Auftreten einer Erektionsstörung korrelierte. Aufgrund der zu kleinen Patientenzahlen und anderer, widersprechender Studienergebnisse [14] müssen weitere Studien mit größeren Patientenzahlen abgewartet werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der RP eine venöse und bei der EBRT eine arterielle Insuffizienz als Ursache einer ED im Vordergrund stehen.

Cavernöse Atrophie, Kollagenisierung und Fibrose

Breza et al. [15] und Fraiman et al. [16] zeigten, dass das Risiko einer vasalen Insuffizienz umso größer ist, je länger der Zeitraum zwischen Therapie und Wiederbeginn der erektilen Funktion (ob artifiziell oder spontan) ist. Ursächlich hierfür sind eine Fibrose und Atrophie des Schwellkörpergewebes und als Folge der erhöhten Apoptose-Rate der cavernösen glatten Muskelzellen eine zunehmende Kollagenisierung.

Dissektion akzessorischer pudendaler Arterien

Bei 70 % aller Männer liegen akzessorische pudendale Arterien vor. Kawanishi et al. [17] und Mulhall et al. [10] konnten zeigen, dass eine intraoperative Dissektion dieser Arterien zu einer arteriellen Insuffizienz und somit potenziell zu einer ED führen kann.

Diagnostik

Als obligate Diagnostik gelten die Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten. Sowohl nach uro-onkologischen, beckenchirurgischen Eingriffen als auch nach perkutaner oder interstitieller Strahlentherapie sollte die weitere Diagnostik, insbesondere invasive Untersuchungen, bei einem präinterventionell potenten Mann auf ein Mindestmaß reduziert werden. Da die vasale Insuffizienz insbesondere bei Patienten mit einer bereits länger bestehenden ED von besonderer Bedeutung ist, kann eine pharmakodynamische Farbduplexsonographie des Penis zur zusätzlichen Ursachenfindung indiziert sein. Die Bestimmung des Hormonstatus (Testosteron, LH, Prolaktin, Schilddrüsenhormone u. a.) und die Durchführung eines Cavernosogrammes sind fakultative Untersuchungen und können im Einzelfall indiziert sein.

Prognosefaktoren

Folgende Prognosefaktoren für die Entwicklung einer ED nach RP, EBRT oder BT können genannt werden:

- Operationstechnik (Nervschonung, Zentrum mit mehr als 100 RP pro Jahr)
- Präoperative Erektionsfähigkeit
- Strahlendosis
- Schonung des Bulbus penis bei der Bestrahlung
- Vorbestehende Begleiterkrankungen (Diabetes, KHK)
- Alter
- Adjuvante Therapie (z. B. Hormontherapie)

Therapie der erektilen Dysfunktion nach uroonkologischen Eingriffen oder Strahlentherapie

(T. C. Stadler, M. Siebels)

Bei Patienten mit Malignomen ist die postoperative Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität essentiell, daher sollte hier auch der Schwellkörperfunktion besondere Beachtung geschenkt werden. In der Urologie stellen insbesondere Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms wie die radikale Prostatovesikulektomie, die Bestrahlungstherapie, die Brachytherapie, aber auch die antiandrogene Hormontherapie Ausgangslagen für eine posttherapeutische erektile Dysfunktion dar. Auch nach der Behandlung entsprechender Formen des Harnblasenkarzinoms mittels radikaler Zystoprostatovesikulektomie bzw. Bestrahlungstherapie ist die ED eine häufige belastende Folgeerscheinung beim betroffenen Patienten.

Ausschlaggebend für die postoperative Rehabilitation der Schwellkörperfunktion im Falle der oben genannten radikalen Eingriffe ist gerade im Bereich der Prostata die intraoperative nerven- und gefäßschonende Präparation vor allem im Hinblick auf den Erhalt der Nn. erigentes. Dieses Bestreben sollte selbstverständlich mit dem onkologischen Prinzip des Eingriffes (Radikalität, Tumorfreiheit) zu vereinbaren sein. In den letzten Jahren haben umfangreicheres Wissen um die entsprechende Anatomie, Verfeinerung der Operationstechniken und die Entwicklung neuer Eingriffsformen im Bereich der Mikrochirurgie und der Laparoskopie signifikante Verbesserungen der häufigen postoperativen Folgen (ED, Harninkontinenz) bewirkt. Von zukünftigen Neuentwicklungen (z. B. Nerveninterponate, Tissue engineering) können weitere Fortschritte erwartet werden [18].

Defizite der Schwellkörperfunktion können auch bei anderen urologischen Malignomen wie Peniskarzinomen, Hodentumoren und Nierenzellkarzinomen auftreten. Da gerade bei bösartigen Erkrankungen unter Umständen psychogene Faktoren eine dominante Rolle spielen, sollten diese anhand der oben genannten diagnostischen Optionen sorgfältig evaluiert werden, damit ein adäquates und individuelles Therapiekonzept erstellt werden kann.

Prostatakarzinom

Radikale Prostatovesikulektomie

Während lange die Meinung vertreten wurde, dass eine Evaluation und Behandlung der postoperativen Erektionsfähigkeit erst nach abschließender Beurteilung der Harnkontinenz (etwa 6 Monate bis 1 Jahr postoperativ) sinnvoll sei, zeigen aktuelle Arbeiten, dass im Sinne der Rehabilitation der Schwellkörperfunktion und der Prophylaxe einer Atrophie und Fibrose der Corpora cavernosa eine frühzeitige Stimulation mit oralen Hemmstoffen der Phosphodiesterase 5 und/oder mit intracavernösen Injektionen von Prostaglandin E1 (Alprostadil) erfolgen sollte [19, 20]. Einerseits können so bereits wenige Wochen nach dem Eingriff die Potenzraten deutlich gesteigert werden [21], andererseits führt dieses unmittelbare „Training" der Schwellkörper nach einer radikalen Operation zu einer Steigerung der arteriellen Perfusion und der O_2-Spannung. So wird einer Abnahme der Schwellkörper-Compliance vorgebeugt, durch die verminderte Produktion des Transforming Growth Faktor β 1 und die entsprechende Reduktion der Kollagen-Synthese kann postoperativen fibrotischen Prozessen des cavernösen Gewebes und somit einem Verlust der Schwellkörperfunktion sowie einer Schrumpfung des Penis entgegen gewirkt werden.

In Abbildung 1 ist ein mögliches Therapieschema für Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie (oder auch Zystoprostatektomie) gezeigt. Im Folgenden sollen die einzelnen therapeutischen Möglichkeiten bei ED nach radikaler Prostatovesikulektomie kurz dargestellt werden.

Apomorphine (Ixense®, Uprima®) wirken zentral als Dopaminrezeptoragonisten sowie μ-, α- und κ-Rezeptoren. Die anfangs euphorischen Berichte über den Erfolg der Apomorphine in der Therapie der ED haben sich langfristig leider nicht bestätigt. In mehreren Studien lag die Erfolgsrate der Apomorphine bei radikal operierten Patienten nur geringfügig höher als die Placeborate.

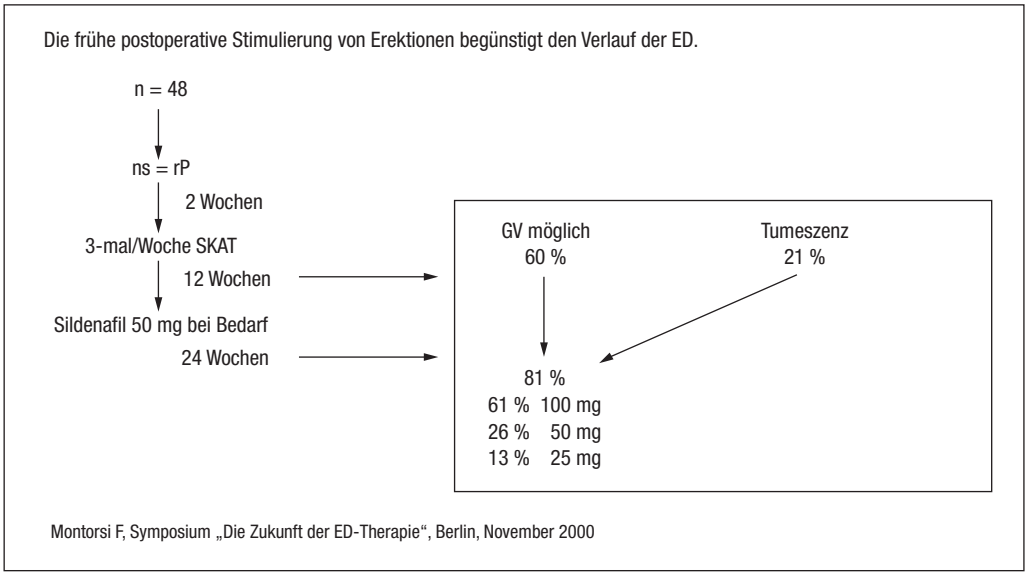


Abbildung 1. ED-Therapie nach nervschonender radikaler Prostatektomie (ns-rP).

Hemmstoffe der Phosphodiesterase 5 (PDE-5-Hemmer) (Viagra®, Levitra®, Cialis®)

Die Entwicklung der PDE-5-Hemmstoffe hat die Behandlung der erektilen Dysfunktion revolutioniert. Durch Hemmung der Phosphodiesterase 5 kommt es zum Anstieg von cGMP und über NO zur Relaxation der glatten Muskelzellen im Schwellkörper. Sildenafil (Viagra®) ist bereits seit etwa 10 Jahren als erfolgreiches Medikament auf dem Markt, zwei andere PDE-5-Hemmer, Vardenafil (Levitra®) und Tadalafil (Cialis®), sind erst seit dem Jahr 2003 zugelassen. Während Sildenafil und Vardenafil eine fast identische Strukturformel mit ähnlicher Wirkung und Wirkdauer aufweisen, hat die unterschiedliche molekulare Struktur von Tadalafil eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von mehr als 12 Stunden zur Folge. Jedoch scheint Vardenafil in ersten Studien ein geringeres Nebenwirkungsprofil und einen schnelleren Wirkungseintritt als Sildenafil zu besitzen.

In einer prospektiven Studie von Lowentritt et al. [22] wurde an 84 Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie (60 % beidseits nervschonend, 27 % einseitig nervschonend, 13 % nicht nervschonend) Sildenafil bei erektiler Dysfunktion verabreicht. Das mittlere Alter der Patienten war 62 Jahre, im Durchschnitt waren etwa zwei Jahre nach der Operation vergangen. Es zeigte sich bei den beidseits nervschonend Operierten (n = 50) eine verbesserte Erektionsfähigkeit in 58 % und eine verbesserte GV-Fähigkeit in 46 % der Fälle, bei den einseitig nervschonend Operierten (n = 23) war die verbesserte Erektionsfähigkeit gleich, die GV-Fähigkeit nur bei 39 % der Patienten verbessert. Bei den nicht nervschonend Operierten (n = 11) lag die verbesserte Erektionsfähigkeit bei 20 % und die verbesserte GV-Fähigkeit bei nur 10 %. Signifikante Einflüsse auf den Therapieerfolg hatten Resterektionsfähigkeit, die Nervenschonung, das Tumor-Staging und das Alter.

Bei Hong et al. [23] wurde die Therapie mit Sildenafil nach beidseits nervschonender radikaler Prostatektomie bei 198 Patienten eingeleitet. Nach 18 bis 24 Monaten waren 60 % der Patienten und 54 % der Partnerinnen mit der Therapie zufrieden. In einer Studie von Brock et al. [24] wurde Vardenafil nach nervsparender radikaler Prostatovesikulektomie bei 440 Patienten eingesetzt. 34 % der Patienten hatten eine zufriedenstellende Erektion, 47 % konnten eine erfolgrei-

che Penetration durchführen. Auch beim Einsatz von Tadalafil konnten entsprechende Ergebnisse bei ED nach radikalen Operationen gezeigt werden.

Insgesamt scheinen in den bisherigen Arbeiten Ansprechraten und Wirkstärke der drei PDE-5-Hemmer vergleichbar zu sein. Allerdings ist gemäß den aktuellen Studien ein Effekt der PDE-5-Hemmer nur im Falle eines Nervenerhaltes nach radikaler Operation zu erwarten. Ein Therapieversuch sollte jedoch auch bei Erstversagern immer wieder unternommen werden (bis zu einem Jahr nach OP), da Nervenregenerationen möglich sind und eine endgültige Erholung der erektilen Funktion unter Umständen erst 1,5 Jahre postoperativ erfolgt. Auf jeden Fall ist ebenso zu bedenken, dass die Hemmstoffe der PDE-5 erst nach mehrfachen Anwendungen (4 bis 8) eine vollständige Wirksamkeit entwickeln können und daher von vorzeitigen Beurteilungen des Therapieerfolgs Abstand genommen werden sollte.

Bei der Anwendung von PDE-5-Inhibitoren ist die Beachtung der in Tabelle 3 aufgeführten Kontraindikationen von höchster Wichtigkeit.

Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT)

Bei Nichtansprechen der oralen Therapie mit PDE-5-Hemmstoffen stellt die lokale, intracavernöse Applikation von vasoaktiven Substanzen mittels Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) die Therapie der Wahl dar. In der Regel wird Prostaglandin E1 (PGE1, Alprostadil – Caverject®, Viridal®) verwendet, da es sich im Vergleich zu anderen Substanzen wie Papaverin oder Papaverin plus Phentolamin als nebenwirkungsarm und sehr effektiv erwiesen hat. Bei Patienten mit ED nach Radikaloperationen werden Ansprechraten von 70–90 % mit bis zu 40 µg PGE1 berichtet. Ein besonderes Phänomen nach radikaler Prostatektomie stellt häufig die hohe Schmerzhaftigkeit intracavernöser PGE1-Injektionen im Vergleich zu nicht operierten Patienten dar. Diese relativ stark ausgeprägte Schmerzhaftigkeit PGE1-induzierter Erektionen bei frühzeitiger Gabe nach radikaler Prostatektomie lässt aber bei Dosisreduktion und bei mehrmaliger Wiederholung deutlich nach. Ebenso können durch die Verwendung der Trimix-Lösung (PGE1, Papaverin, Phentolamin) oder der WIP-Phentolamin-(Invicorb)-Kombinationen Schmerzsensationen meist deutlich reduziert werden. Auch die intraurethrale Gabe von Alprostadil (MUSE®) kann bei ED nach Radikaloperationen der Prostata in bis zu 40 % der Fälle eine Verbesserung der Erektion bringen, meist sind dazu aber hohe Dosen von 500–1000 µg notwendig.

Externe Strahlentherapie

Nach Zelefsky et al. [11] zeigten 66 % der Patienten eine signifikante Verbesserung der Erektionsdauer und 74 % eine verbesserte Rigidität nach Gabe von Sildenafil nach externer Strahlentherapie. Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Sildenafil bei ED-Patienten nach Strahlentherapie beim Prostatakarzinom eine deutliche Verbesserung der GV-Dauer bewirkte [25, 26]. Entscheidend für ein Ansprechen scheint die Schwere der ED nach Strahlentherapie zu sein. Für Vardenafil und Tadalafil existieren bislang keine Daten, ähnliche Ansprechraten sind jedoch zu vermuten. Mögliche Alternativen sind SKAT, MUSE® oder Vakuum-Erektionshilfen.

Tabelle 3. Kontraindikationen für Hemmstoffe der Phosphodiesterase 5.

Gabe bzw. gleichzeitige Einnahme von Nitraten oder NO-Donatoren
Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (instabile AP, schwere Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Herzinfarkt vor < 6 Monate)
Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mm Hg)
Erblich bedingte degenerative Netzhauterkrankung (Retinitis pigmentosa)
Schwere Leberinsuffizienz
Überempfindlichkeit gegen Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil oder deren Inhaltsstoffe

Brachytherapie

Auch nach Brachytherapie konnte durch Gabe von Sildenafil bei bis zu 80 % der Patienten mit ED eine deutliche Verbesserung erreicht werden [27, 28, 29]. Für Vardenafil und Tadalafil existieren auch hier bislang keine Daten. Mögliche Alternativen sind SKAT, MUSE® oder Vakuum-Erektionshilfen.

Antiandrogene Therapie

Interessant ist eine Untersuchung von Scholz und Strum [30] an 21 Patienten, die mittels LHRH-Analogon plus Antiandrogen bzw. Ketokonazol im Durchschnitt 15 Monate behandelt wurden. Die Patienten besaßen vor Androgenblockade eine normale Sexualfunktion und hatten nach Androgenblockade eine ED (Erektionsfähigkeit < 25 %). Nach Gabe von Sildenafil zeigte sich eine verbesserte Erektionsfähigkeit von 75 %. Ein Geschlechtsverkehr war in 58 % der Versuche möglich. Für die anderen PDE-5-Hemmer existieren bislang keine Daten. Mögliche Alternativen bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen sind hier ebenfalls SKAT, MUSE® oder Vakuum-Erektionshilfen.

Harnblasenkarzinom

Die oben beim Prostatakarzinom dargestellten Therapiemöglichkeiten gelten auch für die radikale Zystoprostatovesikulektomie und die externe Strahlentherapie beim Harnblasenkarzinom.

Alternativen

Vakuum-Erektionshilfen sind als Alternative zu den oben genannten Möglichkeiten sinnvoll, sie werden aber aufgrund einer zu starken Technisierung des Geschlechtsaktes nur von wenigen Patienten über eine längere Zeit akzeptiert. Allerdings kann die Anwendung dieser therapeutischen Option einen wichtigen Beitrag zur Wiederherstellung der erektilen Funktion sowie zur Vorbeugung einer Schwellkörperatrophie und damit einer Verkürzung des Penis leisten [31].

Falls keine der angegebenen therapeutischen Möglichkeiten zum Erfolg führt, bleibt als letzte Möglichkeit die operative Versorgung mit der Implantation einer Schwellkörper-Prothese, dies sollte nicht früher als zwei Jahre nach Tumoroperation erfolgen, eine Progression der Tumorerkrankung muss vorher ausgeschlossen werden. Die Indikationstellung und die Durchführung des Eingriffes sollte hierbei dem entsprechenden Spezialisten vorbehalten bleiben.

Bei psychogen bedingter ED kann die Verabreichung von Yohimbin (Yohimbin Spiegel®, Yocon-Glenwood®, Pluriviron®) günstig sein, die Anwendung von PDE-5-Hemmern hat sich aber auch in diesen Fällen als erfolgreich erwiesen. Allerdings ist vor dem Hintergrund einer überwiegend psychogenen Genese der ED immer die Empfehlung einer begleitenden Sexual- bzw. Verhaltenstherapie sinnvoll.

Literatur

1 Litwin M, Flanders SC, Pasta D, Stoddard ML, Lubeck DP, Henning JM (1999) Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: Mulivariate quality of life analysis from CaPSURE. Urology 54: 503–508
2 Siegel T, Moul JW, Spevak M, Alvord WG, Costabile RA (2001) The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. J Urol 165: 430–435
3 Merrick GS, Wallner KE, Butler WM (2003) Management of sexual dysfunction after prostate brachytherapy. Oncology 17: 52–62
4 Fulmer BR, Bissonette EA, Petroni GR,Theodorescu D (2001) Prospective assessment of voiding and sexual function after treatment for localized prostate carcinoma. Cancer 91: 2046–2055
5 Merrick GS, Wallner KE, Butler WM (2003) Permanent interstitial brachytherapy for management of carcinoma of the prostate gland. J Urol 169: 1643–1652
6 Walsh PC, Donker PJ (2002) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 167: 1005–1010
7 Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino P (2000) Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 164: 1929–1934
8 Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H (2002) Patient reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 42: 118–124
9 Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL (2000) Patient reported urinary continence and se-

xual function after anatomical radical prostatectomy. Urology 55: 241–245
10 Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC (2002) Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. J Urol 167: 1371–1375
11 Zelefsky MJ, McKee AB, Lee H (1999) Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. Urology 53: 775–778
12 Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Anderson RL, Smeiles BJ, Galbreath RW, Benson ML (2002) The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 1055–1062
13 Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, Coffey J, Sohaib SA, Gianolini S, Webb S, Khoo VS (2006) Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). Radiother Oncol 80: 355-362
14 van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L (2007) Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. Radiother Oncol 84: 107-113
15 Breza J, Aboseif Sr, Orvis Br, Lue TF, Tanagho EA (1989) Detailed anatomy of penile neurovascular structures: surgical significance. J Urol 141: 437–443
16 Fraiman MC, Lepor H, McCollough AR (1999) Changes in penile morphometrics in men with erectile dysfunction after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. Mol Urol 3: 109–115
17 Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, Kojima A, Yamamoto A, Numata A (2001) Effect of radical prostatectomy on erectile function, evaluated before and after surgery using colour Doppler ultrasonography and nocturnal penile tumescence monitoring. BJU Int 88: 244–247
18 Kim ED, Nath R, Slawin KM, Kadmon D, Miles BJ, Scardino PT (2001) Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. Urology 58: 983–987
19 Meuleman EJ, Mulders PF (2003) Erectile function after radical prostatectomy: a review. Eur Urol 43: 95–101
20 Rambhatla A, Kovanecz I, Ferrini M, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J (2008) Rationale for phosphodiesterase 5 inhibitor use post-radical prostatectomy: experimental and clinical review. Int J Impot Res 20: 30–34
21 Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A (1997) Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol 158: 1408–1410
22 Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ, Orejuela FJ, Schatte EC, Slawin KM, Elliott SP, Kim ED (1999) Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. J Urol 162: 1614–1617
23 Hong EK, Lepor H, McCullough AR (1999) Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction (ED) after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy (RRP). Int J Impot Res 11: 15–22
24 Brock G, Padma-Nathan H, Seger M (2002) Efficacy and tolerability of vardenafil in males with erectile dysfunction following radical prostatectomy. Eur Urol 152 (Suppl 1): 25
25 Kedia S, Zippe CD, Agarwal A, Nelson DR, Lakin MM (1999) Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) after radiation therapy for prostate cancer. Urology 54: 308–312
26 van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L (2007) Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 479–484
27 Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetich RL, Abel LJ, Lief JH (2002) Erectile function after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 893–902
28 Tsui G, Gillan C, Pond G, Catton C, Crook J (2005) Posttreatment complications of early-stage prostate cancer patients: brachytherapy versus three-dimensional conformal radiation therapy. Cancer J 11(2): 122–132
29 Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, Stock R (2006) Early use of phosphodiesterase-5-inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. BJU Int 98: 1255–1258
30 Scholz M, Strum S (1999) Re: Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol 161: 1914–1915
31 Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, Makhlouf A, Ryndin I, Canales BK, Weiland D, Nakib N, Ramani A, Anderson JK, Monga M (2007) A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. BJU Int 100: 858–862
32 Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Truss MC, Burchardt M, Herrmann TR, Schwalenberg T, Kallidonis P, Liatsikos EN (2007) Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1,300 cases. World J Urol 25: 45–51

33 Shipley WU, Kaufman SD, Prout GR Jr (1988) The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. Semin Oncol 15: 390–395
34 Catalona WJ, Montie JE, Skinner DG (1994) The outlook for preserving continence and potency during radical prostatectomy. Contemp Urol 6: 18–28, 31–32
35 Graefen M, Walz J, Huland H (2006) Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 49: 38–48 (Epub 205 Nov 18)

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Psychoonkologische Aspekte urologischer Krebserkrankungen

B. Huber, B. Marten-Mittag, U. Treiber, P. Herschbach

Was ist Psychoonkologie?

Auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO) [1] wird Psychoonkologie wie folgt definiert:

„Unter dem Begriff ‚Psychoonkologie' wird ein interdisziplinär orientierter Ansatz zusammengefasst, dessen Ziel es ist, die verschiedenen psychosozialen Aspekte in Entstehung, Behandlung und Verlauf einer Krebserkrankung im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter wissenschaftlich zu untersuchen und die entsprechenden Erkenntnisse in die Versorgung und Betreuung der Patienten umzusetzen (…). Sie umfasst verschiedene Fachgebiete wie Medizin, Psychologie, Psychiatrie, Psychosomatik, Soziologie u.ä. und setzt die enge Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen (Ärzte, Pflegepersonal, Psychologen, Sozialarbeiter, Kunsttherapeuten u.a.) voraus. Die Psychoonkologie steht daher für eine Integration einer psychosomatischen Sichtweise der Krebskrankheit in die Medizin."

Psychoonkologie ist eine Wissenschaft, die sich seit den 1950er Jahren mit den Zusammenhängen zwischen Krebserkrankungen und deren Behandlung und psychischen Faktoren befasst. Zentrale Forschungsthemen sind die Arzt-Patient-Kommunikation, Entwicklung und Evaluation von psychotherapeutischen Interventionen, Krankheitsbewältigung (coping), Belastungsfaktoren und Lebensqualität sowie Psychodiagnostik in der Onkologie [2, 3].

Wissenschaftliche Befunde zu spezifischen psychosozialen Belastungen urologischer Tumorpatienten

Die urologischen Tumoren stellen eine sehr „männliche" Erkrankungsgruppe dar. Gemäß Tumorregister München [4] sind etwa 90 % der Betroffenen Männer. Auch bei den Blasen- und Nierentumoren, die potentiell beide Geschlechter treffen können, überwiegt der Anteil an erkrankten Männern (etwa 70 % bei Blasentumoren, 62 % bei Nierentumoren). Dies hat Konsequenzen für die spezifischen Belastungen dieser Patientengruppe ebenso wie für die bereitzustellenden Unterstützungsangebote. So ist bekannt, dass Männer häufig Verleugnung als Bewältigungsstrategie einsetzen und ihre Gefühle bezüglich Diagnose und Behandlung gerne für sich behalten, wohingegen Frauen ein wesentlich stärkeres Bedürfnis danach haben, ihre Gedanken und Gefühle in Bezug auf ihre Situation mitzuteilen [5]. Hierauf sollte im Rahmen psychoonkologischer Unterstützung geachtet werden.

Neben Themen, mit denen Tumorpatienten aller Entitäten konfrontiert sind, wie Trauer um den Verlust der körperlichen Unversehrtheit oder das Gewahrwerden der eigenen Endlichkeit, spielen bei urologischen Tumorpatienten die teilweise schamhaft besetzten Bereiche Inkontinenz und Organverlust sowie insbesondere Veränderungen und Beeinträchtigungen der Sexualität eine zentrale Rolle für die Lebensqualität und das Wohlbefinden.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse einer Erhebung der Befindlichkeit männlicher Tumorpatienten

mit dem „Fragebogen zur Belastung von Krebskranken“ (FBK-R23) [6, 7]. Insgesamt wurden 1682 Männer befragt. Verglichen werden männliche Patienten mit urologischen Tumoren mit an anderen Tumorarten erkrankten Männern. Bei beiden Gruppen wurde das Item bezüglich der Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung am häufigsten mit „belastet mich stark“ oder „belastet mich sehr stark“ (in der Tabelle zusammengefasst zu „% stark belastet“) angekreuzt. An zweiter Stelle steht bei Männern mit urologischen Tumoren das Item „weniger Sex haben“. Es wird in dieser Gruppe signifikant häufiger als stark belastend angegeben als bei anderen Tumorerkrankungen und stellt einen der Hauptbelastungsfaktoren dar.

Im Folgenden werden für die wichtigsten urologischen Tumoren Ergebnisse aus wissenschaftlichen Studien vorgestellt, die sich mit den zentralen Themen „Lebensqualität“ und „spezifische Belastungen und Beeinträchtigungen“ dieser Erkrankungen befassen.

Harnblasenkarzinom

Eine mit der Behandlung eines Blasenkarzinoms einhergehende Zystektomie und die unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden zur Harnableitung sind mit einschneidenden Konsequenzen für die Betroffenen verbunden. Miktionsstörungen wie Inkontinenz oder gestörte Entleerung, Sexualfunktionsstörungen und Beeinträchtigungen des Körperbildes können die Folge sein. Studien, die sich mit den spezifischen Belastungen von Patienten mit Blasenkrebs befassen, vergleichen häufig die Lebensqualität von Patienten nach unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden, vor allem Harnableitungsrekonstruktionen mit kontinenter versus inkontinenter Ableitung. Eine japanische Studie [8], die die Lebensqualität von Patienten mit Neoblase mit der von Patienten mit Ileum-Conduit verglich, konnte keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen finden. Verglichen mit einer US-amerikanischen Normstichprobe zeigten beide Gruppen Beeinträchtigungen sowohl hinsichtlich körperlicher als auch seelischer Parameter. Hobisch et al. [9] hingegen konnten in einzelnen Bereichen der Lebensqualität bessere Werte für Patienten mit Neoblase als für diejenigen mit Ileum-Conduit feststellen, z. B. hinsichtlich Selbstvertrauen, Freizeitgestaltung und Beruf, Reisen oder sozialer Aktivitäten.

Eine deutsche Studie [10] ergab, dass die Lebensqualität nach einem Jahr in den meisten Bereichen wieder auf dem ursprünglichen Level war, jedoch waren die Patienten in den Bereichen „körperliche Aktivität“, „sexuelle Aktivität“ und „emotionales Wohlbefinden“ beeinträchtigt. Als Trend zeichnete sich ab, dass die allgemeine Lebenszufriedenheit und das soziale Funktionsniveau nach einer Operation mit Kontinenzerhalt anzusteigen schienen, bei Operation mit Kontinenzverlust jedoch abfielen.

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede nach Zystektomie kommen Affue et al. [11] zu dem Ergebnis, dass Männer mehr Probleme in den Bereichen „sexuelle Funktionsfähigkeit“, „zwischenmenschliche Beziehungen“ und „(körperliche) Intimität“ haben. Bei Frauen hingegen sei die gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt niedriger, sie litten unter mehr Schmerzen und hätten größere Probleme mit dem Körperbild.

Insgesamt wird darauf hingewiesen, dass trotz zahlreicher Studien zur Lebensqualität von Patienten mit Blasenkrebs deren Aussagekraft eher gering ist [12], da häufig unvalidierte Messinstrumente verwendet und nur kleine Stichproben untersucht werden. Einen guten Überblick über die internationale Literatur zur Lebensqualität von Patienten mit Harnblasentumoren bieten Botteman et al. [13].

Nierenzellkarzinom

Bösartige Neubildungen an der Niere erfordern in der Regel die Entfernung des erkrankten Organs. In jüngster Zeit ist bei sehr frühen Erkrankungsstadien jedoch auch eine organerhaltende Operation möglich. Beim Vergleich der Lebensqualität dieser Patienten mit der von Patienten mit radikaler Nephrektomie im Rahmen einer retrospektiven Fragebogenerhebung (n = 357) hatte die Operationsart zwar keinen Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität, jedoch hatten die Patienten mit organerhaltender Therapie hinsichtlich des körperlichen Funktionsniveaus bessere Werte als diejenigen mit radikaler Nephrek-

Tabelle 1. Befindlichkeit männlicher Krebspatienten mit urologischen Tumoren im Vergleich zu Männern mit anderen Tumorentitäten (erhoben mit dem FBK-R23; n = 1682) [6, 7].

FBK-R23-Item	Männer mit urologischen Tumoren (% stark belastet)	Männer mit anderen Tumoren (% stark belastet)	p
1. Sich schlapp und kraftlos fühlen	18,8	18,6	0,963
2. Wund- und Narbenschmerzen haben	3,8	8,7	0,056
3. Unsicherer gegenüber anderen sein	2,3	4,2	0,292
4. Ungeklärte körperliche Beschwerden haben	6,9	7,9	0,702
5. Angst vor Fortschreiten der Erkrankung	*32,1*	*26,6*	*0,206*
6. Verständnislose Reaktionen anderer	3,8	2,5	0,425
7. Körperpflege fällt schwerer	8,5	7,8	0,807
8. Angst vor Schmerzen	18,5	17,1	0,691
9. Sich weniger wertvoll fühlen	2,3	5,6	0,115
10. Angst, noch mal ins Krankenhaus zu müssen	17,4	19,0	0,682
11. Sich körperlich unvollkommen fühlen	16,8	14,8	0,559
12. Hobbies weniger nachgehen können	26,0	26,1	0,981
13. Schlafstörungen	11,9	15,8	0,249
14. Angst vor Arbeitsunfähigkeit	11,2	18,7	0,039
15. Sich nicht gut informiert fühlen	3,7	6,7	0,195
16. Angespannt, nervös sein	13,5	10,2	0,263
17. Weniger Sex haben	*28,3*	*16,9*	*0,003*
18. Zu wenige Infos über soziale Unterstützungsmöglichkeiten haben	7,6	10,0	0,385
19. Schwierigkeit, in Familie offen sprechen zu können	3,1	4,7	0,408
20. Weniger unternehmen	16,7	18,7	0,580
21. Unterschiedliche Äußerungen verschiedener Ärzte	6,1	6,7	0,785
22. Zu wenig über seelische Belastungen sprechen können	6,7	4,6	0,301
23. Partner kann sich nicht einfühlen	3,1	4,3	0,538

tomie [14]. Patienten beider Operationsarten unterschieden sich jedoch hinsichtlich ihrer Lebensqualität nicht signifikant von der Normalbevölkerung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Studien, die sich mit den spezifischen psychosozialen Belastungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit bösartigen Neubildungen der Niere befassen, eher selten sind und hier Forschungsbedarf besteht [15], insbesondere, da diese Erkrankung einen erheblichen Anteil an der Gesamtzahl urologischer Karzinome ausmacht (im Jahr 2005 etwa 20 % aller neu aufgetretenen urologischen Tumoren) [4].

Prostatakarzinom

In Deutschland stellt das Prostatakarzinom nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes dar (Robert Koch-Institut, 2001) und es existiert eine Vielzahl an Forschungsarbeiten, die sich mit dem seelischen Befinden der Betroffenen befassen.

Die Prävalenz psychischer Begleiterkrankungen bei Prostatakarzinom-Patienten in urologischer Akutbehandlung untersuchten Krauß et al. [16]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass bei etwa 20 % dieser Patienten behandlungsbedürftige psychische Störungen vorliegen, vor allem Anpassungsstörungen, generalisierte Angststörungen und Depressionen („Major Depression"). Die Autoren fordern ein verbessertes frühzeitiges Screening der Patienten, um zielgerichtete psychoonkologische Interventionen einsetzen zu können.

Eine Studie an Langzeitüberlebenden nach Prostatakarzinom (5 bis 10 Jahre nach Diagnosestellung) ergab [17], dass diese eine ähnliche gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen wie eine altersentsprechende Stichprobe der Normalbevölkerung, jedoch schlechtere allgemeine Gesundheitserwartungen sowie bessere Werte bezüglich ihrer psychischen Verfassung. Bei einem Vergleich unterschiedlicher Behandlungsformen schnitten die Patienten, die eine Hormonbehandlung erhielten, im Vergleich zu denen nach radikaler Prostatektomie, Bestrahlung oder Beobachtung in Bezug auf die körperliche Lebensqualität am schlechtesten ab.

Smith et al. [18] untersuchten die Auswirkungen der Diagnose „Prostatakrebs" auf Männer, bei denen die Krankheit im Rahmen eines Routinescreenings entdeckt worden war. In dieser Population finden sich in der Regel eher frühe Erkrankungsstadien mit guten Heilungschancen. 2234 Männer wurden angeschrieben, 74 % schickten den Fragebogen zurück. Gemessen wurden Lebensqualität, Blasen- und Sexualfunktion sowie das diesbezügliche Ausmaß an Sorgen. Beim Vergleich unterschiedlicher Behandlungsmethoden (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, Beobachtung, Hormontherapie und Kryoablation) zeigte sich auch hier, dass Männer, die eine Hormontherapie erhalten hatten, in besonderem Maße in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt waren. Beeinträchtigungen der Blasenfunktion nahmen ab, je länger die Diagnose zurück lag. Als sehr lang anhaltend stellten sich sexuelle Funktionsstörungen heraus. Auch Jahre nach Diagnosestellung waren die Männer noch besorgt über ihre sexuelle Funktionsfähigkeit, unabhängig von der Art der Behandlung.

Aufgrund des gravierenden Einflusses eines Prostatakarzinoms auf die Sexualität des Mannes, und somit auf die Partnerschaft, existieren zahlreiche Studien, die sich mit partnerschaftlichen Aspekten sowie der Belastung von Frauen erkrankter Männer befassen. Ein Überblick über diese Literatur von Couper et al. [19] kommt zu dem Ergebnis, dass die Partnerinnen der betroffenen Männer mehr als diese ihre Belastung mitteilen, gleichzeitig jedoch annehmen, ihre Männer seien die stärker Belasteten. Die zentrale Besorgnis der Männer bezüglich ihrer sexuellen Funktionsfähigkeit hingegen werde von den Partnerinnen nicht in demselben Maße geteilt. Anliegen der Autoren für die Zukunft ist ein vermehrtes Einbeziehen der Partnerinnen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms, ähnlich wie es bereits bei der Behandlung von Brustkrebs praktiziert wird. Ebenso wie Mastektomie und Hormonbehandlung eine Herausforderung für das Selbstbild einer Frau als Mutter, Ehefrau und Sexualpartnerin darstellten, könnten Behandlungen des Prostatakarzinoms das männliche Selbstbild als Vater, Ehemann und Sexualpartner ins Wanken bringen.

Hodentumoren

Hodentumoren zeichnen sich einerseits durch gute Heilungschancen aus, andererseits durch ein sehr niedriges Ersterkrankungsalter. Häufig leben die Patienten noch zu Hause bei den Eltern, wenn die Erkrankung ausbricht, weshalb spezifische Entwicklungsaufgaben der Adoleszenz wie Ablösung vom Elternhaus, Berufsfindung und Familiengründung durch die Erkrankung erschwert werden können.

Langzeitüberlebende – die Behandlung der Probanden lag im Mittel bereits 11 Jahre zurück – unterschieden sich in einer Studie jedoch nicht von gesunden Männern hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, familiärem und beruflichem Leben. Allerdings fanden sich auch bei dieser Gruppe mehr Probleme im Sexualleben, speziell hinsichtlich Genussfähigkeit und Fruchtbarkeit [20].

Eine Übersichtsarbeit, die prospektive und retrospektive Untersuchungen einbezog, ergab, dass die Lebensqualität nach Therapieende bes-

ser war als direkt nach Diagnosestellung und dass negative Auswirkungen des Hodentumors auf das Leben der Betroffenen mit fortschreitender Zeit abnahmen [21].

Auch eine Studie an einer sehr großen Stichprobe (n = 1438) zeigte, dass Hodenkrebs-Überlebende eine vergleichbar gute Lebensqualität hatten wie Männer der Allgemeinbevölkerung im selben Alter. Unterschiedliche Behandlungsformen hatten kaum einen Einfluss auf die Lebensqualität. Das Ausmaß an Angst der Überlebenden war jedoch gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht [22].

Psychoonkologische Unterstützung

Die Frage, ob ein Patient zu einem gegebenen Zeitpunkt so belastet ist, dass er professioneller psychosozialer Unterstützung bedarf, ist ausgesprochen komplex. Dies hat verschiedene Gründe. Unter anderen spielt eine Rolle, dass Patienten (vor allem männliche) oft nicht von sich aus ihre emotionalen Belastungen mitteilen (aus Scham oder weil sie den Arzt nicht „belästigen" wollen). Leider ist auch der Schluss von objektiven Krankheitsmerkmalen auf die subjektive Belastungsreaktion in der Regel sehr fehleranfällig (vgl. „Zufriedenheitsparadox", Herschbach) [23]. Aus diesen und anderen Gründen ist eine spezifische psychoonkologische Diagnostik Voraussetzung für eine gezielte Unterstützungsmaßnahme. Spezifisch sollte die Diagnostik auch deswegen sein, weil häufig die klassische psychiatrische Nomenklatur das Befinden von Krebskranken nicht adäquat abbilden kann. In den letzen Jahren wurde eine Reihe von praktikablen Instrumenten entwickelt, die in der Praxis nützlich sein können, um die Belastung und Betreuungsbedürftigkeit von Krebspatienten leichter einschätzen zu können [24]. Beispielhaft soll hier die Psychoonkologische Basisdokumentation (PO-Bado) [25] dargestellt werden, die auch in einer Kurzform vorliegt (siehe Abbildung 1). Es handelt sich dabei um eine Fremdeinschätzungsskala für das psychosoziale Befinden von Krebskranken. Die Durchführung setzt ein kurzes spezielles Interview mit dem Patienten voraus (Manual und Interviewleitfaden können über http://www.po-bado.med.tu-muenchen.de/index.html bezogen werden).

Es gibt inzwischen eine Vielzahl von nationalen und internationalen Leitlinien, die Empfehlungen für die psychoonkologische Versorgung von

PO-Bado-KF					
Ihre Angaben sollen sich auf das **subjektive Erleben** des Patienten während der **letzten drei Tage** beziehen.					
Psychosoziale Belastungen					
Der Patient / die Patientin **leidet unter** ...	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
… Erschöpfung / Mattigkeit	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
… Stimmungsschwankungen / Verunsicherung / Hilflosigkeit	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
… Angst / Sorgen / Anspannung	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
… Trauer / Niedergeschlagenheit / Depressivität	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
… Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
… weiteren Problemen, z.B. im sozialen / familiären Bereich	❑0	❑1	❑2	❑3	❑4
Indikation					
				Ja	Nein
Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für professionelle psychosoziale Unterstützung.				❑	❑

Abbildung 1. Psychoonkologische Basisdokumentation – Kurzform.

Krebskranken geben [26–28]. Ziel ist es, zu gewährleisten, dass jeder Krebspatient bzw. Angehörige, der psychoonkologischer Unterstützung bedarf, ein gestuftes und bedarfsgerechtes Versorgungsangebot erhält, das in die onkologische Gesamtbehandlung integriert ist. Entsprechende Modelle werden gegenwärtig vielerorts geprüft (vgl. auch onkologische Zentren, Disease-Management-Programme).

Im Folgenden wird auf die psychoonkologische Versorgung im Allgemeinen Bezug genommen, nicht speziell auf den Kontakt mit urologischen Krebspatienten. Jedoch soll an dieser Stelle noch einmal an die bereits weiter oben beschriebenen Charakteristika dieser Patientengruppe erinnert werden, welche bei deren Betreuung berücksichtigt werden sollten:

- Ein Großteil der Betroffenen sind Männer, weshalb häufig ein hohes Maß an Verleugnung und an „Ich-komme-prima-alleine-klar"-Mentalität vorherrscht. Dies bedeutet jedoch keineswegs, dass diese Patienten tatsächlich nicht unter betreuungswürdigen psychosozialen Belastungen leiden.
- Neben der Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung, die für die meisten Krebspatienten die zentrale Belastung darstellt, leiden urologische Tumorpatienten besonders unter sexuellen Beeinträchtigungen, weshalb bei der Betreuung dieser Patienten die Bereiche Sexualität und Partnerschaft in besonderem Maße Beachtung finden sollten.

Akutklinik

Im akutstationären Setting finden psychoonkologische Kontakte in der Regel im Rahmen des Konsiliar- oder Liaisondienstes statt, bei Patienten, die aufgrund eines Routinescreenings oder der aufmerksamen Beobachtung der behandelnden Ärzte und Pflegenden seelisch belastet erscheinen. Besonders auffällig sind hier akute Belastungsreaktionen im Zusammenhang mit Diagnosestellung und Therapieplanung bzw. beim Auftreten von Rezidiven und Tumorprogredienz. In diesen Fällen ist das Ziel einer Intervention die Bewältigung der akuten Krise durch supportive Gespräche, Klärung der problematischen Situation, Ressourcenaktivierung und Planung des weiteren Vorgehens. Oft führt bereits das Beziehungsangebot eines psychoonkologisch geschulten Mitarbeiters zu einer ersten Beruhigung und dem Abklingen der akuten Symptomatik.

Besonders bei Patienten mit längerem und komplikationsreichem Verlauf kann es zu depressiven Episoden, Angst- und Anpassungsstörungen kommen, häufig einhergehend mit Schlafstörungen, hoffnungsloser Grundstimmung und Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung. Diese Störungen sollten im Rahmen einer psychoonkologischen Betreuung aufgegriffen und therapeutisch bearbeitet werden, gegebenenfalls sollte zusätzlich eine psychopharmakologische Behandlung erfolgen.

Eine weitere Aufgabe von Psychoonkologen im Akutkrankenhaus ist die Begleitung und Unterstützung von Patienten bei Entscheidungsprozessen, die im Verlauf der Therapie entstehen können. Wichtig ist hierbei, zu betonen, dass damit keine inhaltliche Beratung bezüglich somatisch sinnvoller Schritte verbunden ist. Statt dessen soll gemeinsam mit dem Patienten überprüft werden, ob alle notwendigen Informationen bezüglich der eigenen Erkrankung und Behandlung vorliegen oder ob weitere Informationen eingeholt werden müssen, z. B. im Rahmen gemeinsamer Aufklärungsgespräche zwischen behandelndem Arzt, Patient und Psychoonkologen. Oft ist hierfür zunächst motivationale Arbeit zu leisten, um die Patienten zu einer aktiven Auseinandersetzung mit der Erkrankung und Behandlung zu bringen. In einem weiteren Schritt unterstützt der Therapeut den Patienten, vorhandene Alternativen und ihre Konsequenzen gegeneinander abzuwägen und eventuell existierende irrationale Überzeugungen und Ängste abzubauen.

Zusätzlich zur therapeutischen Arbeit im dyadischen Kontakt mit dem Patienten gehört es zu den Aufgaben des Psychoonkologen, zwischen dem Erleben des Patienten einerseits sowie Ärzten, Pflegepersonal und Angehörigen andererseits zu vermitteln. Besonders bei Patienten, die zusätzlich zu ihrer Tumorerkrankung neurotische Störungen aufweisen, kann es im Rahmen eines stationären Aufenthaltes zu Problemen und Spannungen zwischen Patient und Behand-

lern kommen. Hier kann ein Psychoonkologe vermitteln und klären, um die optimale Versorgung des Patienten sowie eine gute Compliance aufrecht zu erhalten.

Rehabilitationsklinik

Die Anschlussheilbehandlung stellt in der Regel einen deutlichen Kontrast zum akutmedizinischen Krankenhausbetrieb dar. Für die Patienten stehen nun nicht mehr eine eventuell akute Lebensbedrohung oder die Beschäftigung mit möglichen Behandlungsalternativen im Vordergrund. Statt dessen beginnt für viele eine Phase der Auseinandersetzung mit der Bedeutung der Erkrankung für ihr Leben und ein Versuch, das Erlebte in die eigene Biographie einzuordnen. Viele onkologische Rehabilitationskliniken bieten daher psychoonkologische Unterstützung an. Vielleicht wird manchem Patienten in diesem Rahmen erstmals bewusst, dass die Erkrankung eine Zäsur im Leben darstellt, die auch eine Chance für die Zukunft bieten kann. Gemeinsam mit dem Therapeuten können der Verlauf des bisherigen Lebens betrachtet und Änderungswünsche erkannt und formuliert werden.

Zusätzlich zur Einzeltherapie erweisen sich auch gruppentherapeutische Konzepte als sinnvolles Element während der onkologischen Rehabilitation. Hier können Betroffene erfahren, dass sie mit ihren Problemen, Ängsten und Sorgen nicht alleine sind, und sich mit anderen Betroffenen in einem geschützten Rahmen austauschen.

Ambulante Versorgung

Im ambulanten Bereich existieren in größeren Ballungszentren zahlreiche Unterstützungsangebote für Tumorpatienten. Neben Psychotherapeuten mit Zusatzqualifikation im Bereich Psychoonkologie, die mit den speziellen Bedürfnissen und Themen von Tumorpatienten vertraut sind, gibt es Gruppen- und Paartherapien, Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen. Wesentlich dürftiger zeigt sich die Versorgungslage jedoch im ländlichen Bereich. Hier sollte in der Zukunft dringend ein weiterer Ausbau an ambulanten Unterstützungsangeboten stattfinden.

Häufige Themen in ambulanten psychoonkologischen Therapien sind der Wunsch nach Unterstützung bei der Umsetzung von Veränderungszielen ebenso wie die Bearbeitung von Problemen, die sich aufgrund der Erkrankung sowohl im Berufs- als auch im Privatleben ergeben.

Gemeinsame Zielrichtung der verschiedenen psychoonkologischen Unterstützungsangebote sollte es stets sein, den Betroffenen und ihren Angehörigen dabei zu helfen, trotz der Erkrankung, damit einhergehender Beeinträchtigungen, Sorgen und Zukunftsängste ein möglichst erfülltes und befriedigendes Leben führen zu können. Dass dies im Grundsatz möglich ist, ist vielfach empirisch belegt worden.

Psychoonkologische Behandlungsangebote im Großraum München

– **Klinikum rechts der Isar der TU München**
  Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
  Sektion psychosoziale Onkologie
  Langerstraße 3
  81475 München
  Tel. 089 4140-4313

Angebote:

Das Klinikum rechts der Isar verfügt über eine psychoonkologische Sprechstunde für Krebskranke und deren Angehörige. Das Angebot reicht von kurzen Informationsgesprächen bis zu längeren psychotherapeutischen Behandlungen. Die Kostenübernahme erfolgt durch die Krankenkassen.

– **lebensmut e. V.**
  Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München – Großhadern
  Medizinische Klinik III
  Marchioninistr. 15
  81377 München
  Tel. 089 7095-4903
  www.lebensmut.org
  lebensmut e. V. fördert psychoonkologische Angebote wie Krisenintervention, Gesprächstherapie, Kunsttherapie, Atemtherapie und Informationsveranstaltungen. Um Betroffe-

nen einen Überblick über die Vielzahl unterstützender Angebote in München zu geben, gibt es die Möglichkeit, sich in einem persönlichen Gespräch zu informieren.

– **Bayerische Krebsgesellschaft e. V.**
Nymphenburger Str. 21a
80335 München
Tel. 089 54 88 40-21 oder 22 oder 23
www.bayerische-krebsgesellschaft.de
Die Bayerische Krebsgesellschaft e. V. bietet Menschen mit einer Krebserkrankung und deren Angehörigen eine Kombination aus professioneller Unterstützung und ehrenamtlicher Begleitung: Informationsveranstaltungen und Broschüren, psychosoziale Beratung und umfangreiche Hilfsangebote, Anschluss an Selbsthilfegruppen sowie Wohnraum für Betroffene.

Literatur

1 Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft: http://www.pso-ag.de
2 Weis J, Schumacher A, Blettner G, Determann M, Reinert E, Rüffer JU, Werner A, Weyland P (2006) Psychoonkologie - Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. Onkologe 13: 185–194
3 Herschbach P, Heußner P, Sellschopp A (Hrsg.) (2006) Psychoonkologie – Perspektiven heute. Pabst Verlag, Lengerich
4 Tumorregister München: http://www.tumorregister-muenchen.de
5 Ofman US (1995) Preservation of function in genitourinary cancers: psychosexual and psychosocial issues. Cancer Invest 13: 125–131
6 Herschbach P, Marten-Mittag B, Henrich G (2003) Revision und psychometrische Prüfung des Fragebogen zur Belastung von Krebskranken (FBK-R23). Z Med Psychol 12: 1–8
7 Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, Marten-Mittag B (2004) Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer 91: 504–511
8 Fujisawa M, Isotani S, Gotoh A, Okada H, Arakawa S, Kamidono S (2000) Health-related quality of life with ortotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey. Urology 55: 862–865
9 Hobisch A, Tosun K, Kinzl J, Kemmler G, Bartsch G, Holtl L, Stenzl A (2001) Life after cystektomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. Semin Urol Oncol 19: 18–23
10 Hardt J, Filipas D, Hohenfellner R, Egle UT (2000) Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. Qual Life Res 9: 1–12
11 Affue T, Krouse R, Chu D (2000) Assessment of gender differences with regard to early and late quality of life (QOL) issues in urologic patients with ileal conduit (IC) urinary diversions. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting, April 29–May 4, 2000, Atlanta, Georgia. Abstract 76
12 Zellner M, Riedl R (2005) Harnableitung nach Zystektomie. Aspekte der Lebensqualität und Möglichkeiten der Rehabilitation. Urologe (A) 44: 46–50
13 Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, Laskin BL, Redaelli A (2003) Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. Qual Life Res 12: 675–688
14 Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, Moeckel M, Becht, E (2003) Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. Adult Urology 62: 814–820
15 Küchler T (2004) Lebensqualität in der Uroonkologie - ein neues altes Thema. Forum – das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. 4: 58–60
16 Krauß O, Ernst J, Kauschke M, Stolzenburg JU, Weißflog G, Schwarz R (2006) Patienten nach Prostatektomie. Psychische Begleiterkrankungen, Behandlungsbedarf und Lebensqualität. Urologe 3: 482–488
17 Mols F, van de Poll-Franse LV, Vingerhoets AJ, Hendrikx A, Houterman S, Coebergh JW, Essink-Bot ML (2006) Long-term quality of life among Dutch prostate cancer survivors: results of a population-based study. Cancer 107: 2186–2196
18 Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J Yan Y, Catalona WJ (2000) Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. Cancer 88: 1454–1463
19 Couper J, Bloch S, Love A, Macvean M, Duchesne GM, Kissane D (2006) Psychosocial adjustment of female partners of men with prostate cancer: a review of the literature. Psychooncology 15: 937–953
20 Joly F, Héron L, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, Macé-Lesec´h J, Couëtte J, Pény J, Henry-Amar M (2002) Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J Clin Oncol 20: 73–80
21 Fleer J, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Hoekstra-Weebers JE (2004) Quality of life of survivors of testicular germ cell cancer: a review of the literature. Support Care Cancer 12: 476–486
22 Dahl AA, Mykletun A, Fossa SD (2005) Quality of life in survivors of testicular cancer. Urol Oncol 23: 193–200
23 Herschbach P (2002) Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung – wovon

hängt unser Wohlbefinden ab? Psychother Psychosom Med Psychol 52: 141–150
24 Herschbach P (2006) Behandlungsbedarf in der Psychoonkologie. Onkologe 12: 41–47
25 Herschbach P, Brandl T, Knight L, Keller M (2004) Das subjektive Befinden von Krebskranken einheitlich beschreiben - Vorstellung der Psycho-Onkologischen Basisdokumentation (PO-Bado). Dtsch Ärztebl 101: 799–802
26 Mehnert A, Herschbach P, Berg P, Henrich G, Koch U (2006) Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen – Validierung der Kurzform des Progredienzangstfragebogens (PA-F-KF). Z Psychosom Med Psychother 52: 274–288
27 Weis J, Mehnert A, Koch U (2003) Entwicklung von Leitlinien und Behandlungsstandards für die Psychoonkologie. Forum – das offizielle Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. 4: 30–32
28 Turner J, Zapart S, Pedersen K, Rankin N, Luxford K, Flechter J (2005) Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. Psychooncology 14: 159–173

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung

D. Nowak, C. Barthelmes

Einführung, Zielsetzung

Zigarettenrauch und die berufliche Exposition gegenüber krebsverursachenden Stoffen wie aromatischen Aminen sind die exogenen Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen [1]. Der Anteil an beruflich bedingten Harnblasenkarzinomen wird bei Männern auf 10 % und bei Frauen auf 5 % geschätzt [2, 3], in manchen Konstellationen wird sogar von einem Anteil bis zu 25 % ausgegangen [4]. Jedoch scheinen die tatsächlich als Berufskrankheiten angezeigten und anerkannten Fälle von Harnblasenkarzinomen hierzulande nur einen deutlich geringeren Anteil der durch berufliche Einwirkungen hervorgerufenen Erkrankungen auszumachen [5]. Wichtig ist deshalb eine ausführliche und vollständige Erhebung der Arbeitsanamnese, um alle möglichen Belastungen am Arbeitsplatz zu erkennen. Aufgrund der langen Latenzzeit müssen dabei alle Arbeitstätigkeiten ab Schulabschluss berücksichtigt werden. Bei den Nierenzellkarzinomen ist als berufliche Verursachung das früher gebräuchliche Trichlorethen (syn. Trichlorethylen, „Tri“) zu nennen.

Der vorliegende Abschnitt zielt darauf ab,

- Hintergrund und Sinnhaftigkeit einer qualifizierten Arbeitsanamnese bei Patienten mit Urothel- und Nierenzellkarzinomen zu verdeutlichen;
- dem betreuenden Arzt eine praxistaugliche Orientierungshilfe zu geben, bei welchen konkreten Tätigkeiten und Expositionen eine Berufskrankheiten-Verdachtsanzeige erstattet werden soll, wobei eine Checkliste angefügt wird, die vom Patienten selbst verwendet werden kann;
- kurz und lediglich orientierend die Grundzüge der arbeits- und sozialmedizinischen Begutachtung von Blasenkarzinomen darzustellen.

Arbeitsbedingte Faktoren beim Urothel- und Nierenzellkarzinom: Attributabler Anteil

Der attributable Anteil beruflicher Faktoren an der Gesamt-Kausalität (hier: eines Urothelkarzinoms) bezeichnet denjenigen Kausalanteil, um den das Risiko vermindert würde, wenn die Noxe wegfiele bzw. weggefallen wäre. Der Anteil an beruflich bedingten Harnblasenkarzinomen wird studienabhängig für Männer auf zwischen 10 % und im Extremfall unter früheren Arbeitsbedingungen 25 % geschätzt [2, 3, 4]. Aufgrund der Latenzzeit von etwa 40 Jahren bei aromatischen Aminen handelt es sich dabei naturgemäß weitestgehend um Folgen arbeitshygienischer Altlasten.

Interaktionen karzinogener Noxen

Mit dem Begriff der Interaktion, der meist falsch verwendet wird, ist nicht gemeint, dass beispielsweise Raucher mit beruflicher Exposition gegenüber inhalativen Karzinogenen ein höheres Lungenkarzinomrisiko haben als Nichtraucher mit vergleichbarer beruflicher Exposition. Wenn die Einflussgrößen „Rauchen“ und „karzinogene Noxen am Arbeitsplatz“ voneinander unabhängige Effekte aufweisen, verhalten sich die

einzelnen Risiken multiplikativ. Eine Interaktion zwischen dem Faktor „karzinogene Arbeitsstoffe“ und dem Faktor „Rauchen“ errechnet sich im multiplikativen Modell, indem folgende Risiken zueinander in Beziehung gesetzt werden:

$$\frac{\text{Krebsrisiko Raucher (arbeitsstoffexponiert)}}{\text{Krebsrisiko Raucher (nicht arbeitsstoffexponiert)}} \quad \text{im Verhältnis zum} \quad \frac{\text{Krebsrisiko Nichtraucher (arbeitsstoffexponiert)}}{\text{Krebsrisiko Nichtraucher (nicht arbeitsstoffexponiert)}}$$

Der einfachste Fall liegt dann vor, wenn das relative Risiko unter den Rauchern identisch dem relativen Risiko bei Nichtrauchern ist, somit keine Interaktion vorliegt und die Risiken sich multiplizieren. Wenn das relative Krebsrisiko der Raucher über dem relativen Risiko bei Nichtrauchern liegt, verhalten sich die Risiken beider Einflussgrößen übermultiplikativ. Ein übermultiplikatives Risiko bedeutet in diesem Zusammenhang somit, dass der Faktor „Berufsnoxe“ bei Rauchern schwerer wiegt als bei Nichtrauchern.

Ein hoher Interaktionsanteil geht mit einem hohen Präventionspotential einher, da die Krebswahrscheinlchkeit überproportional sinkt, wenn eine der beiden Noxen eliminiert wird. Mit anderen Worten: Wenn weniger geraucht wird, nimmt die Zahl der berufsbedingten Urothelkarzinome ab.

Klassifikation beruflicher Karzinogene allgemein

Zum besseren Verständnis scheint es sinnvoll, die Klassifikation von Arbeitsstoffen nach ihrer kanzerogenen Potenz kurz generell zu erläutern: Chemische Stoffe oder Stoffgruppen, welche mit der Entstehung maligner Erkrankungen assoziiert sind, werden u. a. von der International Agency for Research on Cancer (IARC) und der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG MAK- und BAT-Werte-Listen) veröffentlicht. Die wissenschaftliche Bewertung, welche die IARC und die Senatskommission vornimmt, erfolgt im Hinblick auf eine Prävention. Die zugrunde liegenden Kriterien sind deshalb aus grundsätzlichen Erwägungen nicht identisch mit den Kriterien einer versicherungsrechtlich-individualmedizinisch wesentlichen Ursache im Sinne des deutschen Berufskrankheitenrechts.

Eine genaue Definition der gültigen Kategorien mit entsprechenden Beispielen ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Urothel- und Nierenzellkarzinome als Berufskrankheiten – welche Nummern der BK-Liste kommen in Frage?

Entsprechend dem in Deutschland gültigen *„Listenprinzip“* sind Berufskrankheiten „Krankheiten, die die Bundesregierung durch Rechtsverordnung ... als Berufskrankheiten bezeichnet und die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz ... begründenden Tätigkeit erleiden“ (§ 9 (1) SGB VII).

Über diese sogenannten Listentatbestände hinausgehend regelt der umgangssprachlich *„Öffnungsklausel“* genannte § 9 (2) SGB VII das Vorgehen, sofern neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die sich in der wissenschaftlichen Literatur in Richtung BK-Reife verdichten, aber der Verordnungsgeber (noch) keine neue BK geschaffen hat:

„Die Unfallversicherungsträger haben eine Krankheit, die nicht in der Rechtsverordnung bezeichnet ist oder bei der die dort bestimmten Voraussetzungen nicht vorliegen, wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anzuerkennen, sofern im Zeitpunkt der Entscheidung nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Voraussetzungen für eine Bezeichnung nach Absatz 1 Satz 2 erfüllt sind.“

In den Tabellen 2 und 3 sind entsprechend den Listentatbeständen diejenigen Stoffe aufgelistet, die beim Menschen Urothel- (Tabelle 2) oder Nierenzellkarzinome (Tabelle 3) erzeugen können. Synoptisch sind diejenigen Berufskrankheiten (mit Nummer) aufgeführt, unter denen die Erkrankungen durch die jeweiligen karzinoge-

Tabelle 1. Klassifikation beruflicher Karzinogene.

Kategorie	Definition
1	Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition des Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden.
2	Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden.
3	Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.
3A	Stoffe, bei denen die Vorraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.
3B	Aus In-vitro- oder Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine gentoxische Wirkung aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.
4	Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-gentoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und gentoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter diesen Bedingungen ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt.
5	Stoffe mit krebserzeugender und gentoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich.

nen Noxen gemeldet, anerkannt und gegebenenfalls entschädigt werden können.

Eine Anerkennung als Berufskrankheit bedarf bei Stoffen, bei denen wir in den Tabellen 2 und 3 den Zusammenhang als „wahrscheinlich“ oder „möglich“ aufgrund der DFG-Klassifikation bewertet haben, jedoch einer sehr genauen Prüfung bezüglich der Expositionsmenge und -dauer. Insofern sollte hier eine Verdachtsanzeige mit dem Wissen um eine nicht allzu wahrscheinliche Anerkennung erfolgen, um beim Patienten nicht ungerechtfertigte Hoffnungen zu wecken.

Weitere denkbare aber noch nicht gesicherte Auslöser von Urothelkarzinomen sind in den Tabellen im Anhang ersichtlich, ergänzt mit dazugehörigen Literaturverweisen.

Tabelle 2. Urothelkanzerogene: Bewertung nach DFG.

Noxe	K-Einstufung	Bewertung des Zusammenhangs*	BK-Nummer
4-Aminodiphenyl	1	gesichert	1301
2-Naphthylamin	1	gesichert	1301
Benzidin	1	gesichert	1301
4-Chlor-o-toluidin	1	gesichert	1301
o-Toluidin	1	gesichert	1301
Dichlordiethylsulfid	1	wahrscheinlich	1311
Ionisierende Strahlung	1	möglich	2402
Arsen	1	möglich	1108
Passivrauch am Arbeitsplatz	1	möglich	
Auramin	2	wahrscheinlich	
4,4-Methylen-bis-(2-chloranilin)	2	wahrscheinlich	
nitrosierte sekundäre Amine	2	möglich	
6-Amino-2-ethoxynaphthalin	2	möglich	
o-Aminoazotoluol	2	möglich	
2,4-Diaminoanisol	2	möglich	
3,3-Dimethoxybenzidin	2	möglich	
Hydrazobenzol	2	möglich	
2-Methoxyanilin	2	möglich	
4,4'-Methylen-bis-(N,N-dimethylaniline)	2	möglich	
2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD)	4	wahrscheinlich (im Einzelfall bei extrem hoher Exposition)	1310
Bilharziose		möglich	3104

* Wahrscheinlich: Hinweise aus Epidemiologie und Tierversuch
Möglich: Hinweise aus Tierversuch

Urothel- und Nierenzellkarzinome als Berufskrankheiten: Das BK-Geschehen in Zahlen (HVBG, 2005)

Von 1978 bis 2003 wurden 1223 Fälle von Karzinomen der Harnwege als Berufskrankheiten anerkannt, 1211 verursacht durch aromatische Amine (BK 1301) und 12 verursacht durch halogenierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryloxide (konkret: TCDD) (BK 1310). Im gleichen Zeitraum wurde 23 Nierenkarzinome, 16 verursacht durch Halogenkohlenwasserstoffe (konkret: Trichlorethen) (BK 1302) und 4 verursacht durch halogenierte Alkyl-, Aryl-, Alkylaryloxide (konkret: TCDD) (BK 1310) anerkannt [6].

Krebserkrankungen der Harnorgane machen derzeit 4,8 % aller beruflich verursachten Krebserkrankungen aus und liegen damit an 3. Stelle der Berufskrebsfälle. Die Zahl der gemeldeten Fälle ist jedoch im Vergleich zur Anzahl der Neuerkrankungen bei der deutschen Allgemeinbevölkerung relativ niedrig.

Bei einer jährlichen Neuerkrankungsrate von etwa 26 000 Harnblasenkarzinomen in Deutschland [7] und einer geschätzten beruflichen Krankheitsverursachung bei etwa 10 % der Fälle zeigen die verhältnismäßig wenigen als Berufskrankheit angezeigten Harnblasenkarzinome, dass hier mit einer hohen Dunkelziffer von nicht erkannten und angezeigten beruflich verursachten Fällen zu rechnen ist. So lag 2006 die Zahl der bei den Berufsgenossenschaften gemeldeten Verdachtsanzeigen bei nur 591 Fällen, wovon dann letztendlich 114 (19 %) als BK 1301 anerkannt wurden [8].

Tabelle 3. Nierenzellkanzerogene: Bewertung nach DFG.

Noxe	K-Einstufung	Bewertung des Zusammenhangs*	BK-Nummer
Trichlorethen	1	gesichert	1302
Cadmium	1	möglich	1104
Arsen	1	möglich	1108
Ionisierende Strahlung	1	möglich	2402
2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD)	4	wahrscheinlich (im Einzelfall bei extrem hoher Exposition)	1310

* Wahrscheinlich: Hinweise aus Epidemiologie und Tierversuch
Möglich: Hinweise aus Tierversuch

Arbeitsanamnese bei Karzinompatienten – wozu?

Bei Patienten mit malignen Tumoren stehen naturgemäß stets diagnostische, therapeutische, prognostische und psychische Fragen im Vordergrund aller ärztlichen Überlegungen. Gleichwohl ist es eine ethisch wichtige originäre und damit nicht delegierbare ärztliche Aufgabe, mit dem Patienten gemeinsam zu erörtern, ob berufliche Einflüsse eine Rolle spielen. Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Deutschland gesetzlich meldepflichtig.

Folgende Gründe machen es bei definitiv *jedem* Patienten mit einem Urothel- oder Nierenzellkarzinom ratsam und erforderlich, eine detaillierte Arbeitsanamnese zu erheben:

- Die Nicht-Meldung eines BK-Verdachts ist *ethisch* zu beanstanden, da dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen evtl. eine zustehende Rente / Hinterbliebenenrente vorenthalten wird und der behandelnde Arzt, nicht der Patient, derjenige ist, der dieses Wissen haben sollte.
- Die Nicht-Meldung eines BK-Verdachts ist formal eine Ordnungswidrigkeit, somit ist die Strafbewehrtheit vordergründig gering. Sie kann jedoch empfindliche *zivilrechtliche* Konsequenzen haben – beispielsweise in Form der Klage einer Witwe gegen einen Arzt auf Zahlung einer (entgangenen) Lebzeitrente, da der Arzt den BK-Verdacht erst nach dem Ableben des Patienten gestellt hatte.
- Bestimmte Expositionskonstellationen werden den Unfallversicherungsträgern nur dann bekannt, wenn die Ärzteschaft ihrer Meldepflicht nachkommt. Nur hierdurch können die BG-liche Früherkennung und gegebenenfalls sogar Primärprävention zielgerichtet zum *Nutzen weiterer Menschen* weiterentwickelt werden.
- Weiterhin ist zu bedenken, dass die Meldung des BK-Verdachts durch die qualifizierte Ärzteschaft oft einen wesentlich höheren prädiktiven Wert (eine höhere „Trefferquote“) aufweist als spätere Meldungen von Angehörigen, Anzeigen der Krankenkassen („Rasterfahndung“) oder der Arbeitgeber.

Ein ohne Verstand überzogenes Meldeverhalten bei augenscheinlich nicht erfüllten Voraussetzungen zur Anerkennung einer Berufskrankheit ist auf der anderen Seite ebenfalls kritikwürdig, denn

- es führt zu kostspieligen Verwaltungsverfahren zu Lasten der Unfallversicherungsträger, die von den Arbeitgebern und letztlich von der Allgemeinheit bezahlt werden müssen und
- solcherart absehbare Enttäuschung von Patienten führt zu vermeidbar negativen Einstellungen gegenüber der Ärzteschaft und dem deutschen Sozialversicherungssystem insgesamt.

Der Arzt kann sich in arbeitsmedizinischen, internistischen und onkologischen Lehrbüchern überschlägig informieren [9, 10, 11, 12, 13, 14] und Einzelstoff-Monographien der DFG konsultieren [15]. Qualifizierte Online-Information bietet eine Stoffdatenbank unter www.gestis.de. Arbeitsmedizinische Hochschulinstitute (Liste

unter www.dgaum.de) oder die zuständigen Staatlichen Gewerbeärzte / Landesgewerbeärzte und die UV-Träger können weiteren Rat geben.

Im Zweifel empfiehlt sich ein eher großzügiges Meldeverhalten. Es ist ratsam, den Patienten darauf hinzuweisen, dass vom anzeigenden Arzt lediglich der begründete Verdacht gemeldet werden kann, und dass umfangreiche technische und juristische Prüfschritte zwischen der Meldung und einer etwaigen BK-Anerkennung stehen.

Was ist bei einer BK-Verdachtsmeldung zu beachten? Was ist „begründeter Verdacht"?

§ 202 SGB VII legt fest:

„Haben Ärzte oder Zahnärzte den begründeten Verdacht, dass bei Versicherten eine Berufskrankheit besteht, haben sie dies dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle in der für die Anzeige von Berufskrankheiten vorgeschriebenen Form (§ 198 Abs. 8) unverzüglich anzuzeigen. Die Ärzte oder Zahnärzte haben die Versicherten über den Inhalt der Anzeige zu unterrichten und ihnen den Unfallversicherungsträger und die Stelle zu nennen, denen sie die Anzeige übersenden."

Eine solche Ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Die Pflicht, den Verdacht auf eine Berufskrankheit anzuzeigen, trifft jeden Arzt und Zahnarzt, den niedergelassenen ebenso wie den Krankenhausarzt, den Facharzt (Urologe, Chirurg, internistischer Onkologe, auch konsiliarisch hinzugezogener Radiologe und Pathologe) ebenso wie den Allgemeinpraktiker und auch den Betriebsarzt.

Die vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung herausgegebenen Merkblätter für Berufskrankheiten geben Hinweise auf Vorkommen, Gefahrenquellen, Entstehungsweise und Verlauf sowie für die ärztliche Beurteilung der einzelnen Berufskrankheiten. Sie sind im Internet unter anderem unter www.dgaum.de zu laden, ansonsten kommentiert bei Mehrtens und Perlebach [16]. Sie enthalten die Kriterien, an denen sich der anzeigende Arzt zu orientieren hat.

Im Anhang wurden Stoffe und Tätigkeiten, die für berufsbedingte Krebserkrankungen des Urotheltraktes und der Niere verantwortlich sein können, aufgelistet. Diese Listen können zweckmäßigerweise vom Patienten selbst durchgesehen werden, um das Gespräch mit dem Arzt vorzubereiten.

Sie sind auch auf der Homepage des Tumorzentrums München zusammengestellt und können ausgedruckt werden: http://tzm.web.med.uni-muenchen.de. Weiterhin sind sie auf der Homepage des Instituts und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München zusammengestellt (http://arbmed.klinikum.uni-muenchen.de), Rubrik „Für Patienten". Solche Fragebögen für Patienten können auch unter http://www.uro-news-online.de/archiv/2007/05/Patientenbefragungsbogen.pdf herunter geladen werden.

Begutachtung

Welche Sparte?

Der medizinische Gutachter ist sachverständiger Berater der Träger der gesetzlichen Sozialversicherungen, gegebenenfalls auch privater Versicherungen. Außerdem kann ein Gutachter durch Aufforderung eines Gerichts verpflichtet werden, als medizinischer Sachverständiger zu wirken. Stets ist zunächst zu prüfen, in welche Sparte die gutachterliche Fragestellung gehört, da für einige Sparten die Kausalitätsbeurteilung erforderlich ist, für andere nicht:

Klärung der Kausalität eines Körperschadens:

erforderlich für

- Unfallrecht (= Berufskrankheitenrecht)
- Soziales Entschädigungsrecht

nicht erforderlich für

- Recht der gesetzlichen Krankenversicherung
- Rentenrecht
- Schwerbehindertenrecht

ÄRZTLICHE ANZEIGE BEI VERDACHT AUF EINE BERUFSKRANKHEIT

1 Name und Anschrift des Arztes

2 Empfänger

3 Name, Vorname des Versicherten		4 Geburtsdatum	Tag	Monat	Jahr
5 Straße, Hausnummer	Postleitzahl	Ort			
6 Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich	7 Staatsangehörigkeit	8 Ist der Versicherte verstorben? ☐ nein ☐ ja, am	Tag	Monat	Jahr

9 Fand eine Leichenöffnung statt? Wenn ja, wann und durch wen?

10 Welche Berufskrankheit, Berufskrankheiten kommen in Betracht? (ggf. BK-Nummer)

11 Krankheitserscheinungen, Beschwerden des Versicherten, Ergebnis der Untersuchung mit Diagnose (Befundunterlagen bitte beifügen), Angaben zur Behandlungsbedürftigkeit

12 Wann traten die Beschwerden erstmals auf?

13 Erkrankungen oder Bereiche von Erkrankungen, die mit dem Untersuchungsergebnis in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können

14 Welche gefährdenden Einwirkungen und Stoffe am Arbeitsplatz bzw. welche Tätigkeiten werden für die Entstehung der Erkrankung als ursächlich angesehen? Welche Tätigkeit übt/übte der Versicherte wie lange aus?

15 Besteht Arbeitsunfähigkeit? Wenn ja, voraussichtlich wie lange?

16 In welchem Unternehmen ist der Versicherte oder war er zuletzt tätig? In welchem Unternehmen war er den unter Nummer 14 genannten Einwirkungen und Stoffen zuletzt ausgesetzt?

17 Krankenkasse des versicherten (Name, PLZ, Ort)

18 Name und Anschrift des behandelnden Arztes/Krankenhauses (soweit bekannt auch Telefon- und Faxnummer)

19 Der Unterzeichner bestätigt den Versicherten über den Inhalt der Anzeige und den Empfänger (Unfallversicherungsträger oder für den medizinischen Arbeitsschutz zuständige Landesbehörde) informiert zu haben

20 Datum	Arzt	Telefon-Nr. für Rückfragen (Ansprechpartner)
Bank/Postbank	Kontonummer	Bankleitzahl

Abbildung 1. Ärztliche Anzeige über den begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit.

Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Recht der Gesetzlichen Krankenversicherung

- Abhängig von Tumorstadium und Therapieverfahren können bestimmte körperliche Arbeiten nur eingeschränkt möglich sein.
- Damit kann für bestimmte Tätigkeiten Arbeitsunfähigkeit auf Dauer vorliegen, berufsfördernde Maßnahmen oder eine Erwerbsunfähigkeitsrente können in Betracht kommen.

Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Berufskrankheitenrecht

Die „Listenkrankheiten" sind vorstehend benannt worden. Die „Öffnungsklausel" kann entsprechend dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand angewandt werden. Es gilt:

- Ein Krebs muss histologisch oder zytologisch gesichert sein. Ausnahme: Bei Anerkennung ohne diese Sicherung, z. B. durch Verlaufsmerkmale bei nicht mehr zumutbarer Diagnostik, kann gegebenenfalls im Einzelfall der „Vollbeweis" auch anders gesichert werden.
- Unter die BK-Nr. 1301 fallen nicht nur Karzinome, sondern auch entzündliche Veränderungen der harnableitenden Wege und alle Urotheltumoren, die durch aromatische Amine hervorgerufen werden, also Nierenbecken-, Harnleiter-, Blasen- und Harnröhrentumoren.

Nach dem *„Alles-oder-Nichts-Prinzip"* erfolgt eine einheitliche, ungeteilte Beurteilung der Kausalität für die in Frage stehende Erkrankung. Entweder eine Teilursache ist rechtlich wesentlich (und die BK-Anerkennung kann sich hierauf stützen) oder sie ist es nicht (weit untergeordnet, und eine BK wird abzulehnen sein). Nach dem deutschen Unfallrecht wird nicht ein naturwissenschaftlich attributabler Anteil als BK anerkannt, sondern der gesamte Schaden als BK anerkannt. Entscheidend ist die Frage, ob die berufliche Einwirkung als *rechtlich wesentliche Teilursache* angesehen werden kann. Eine rechtlich wesentliche Teilursache ist diejenige ursächliche Bedingung, die wegen ihrer besonderen qualitativen Beziehung zum Erfolg (Gesundheitsschaden) wesentlich beigetragen hat. Soweit im Einzelfall mehrere (berufliche und außerberufliche) Faktoren zu dem Gesundheitsschaden oder dessen Verschlimmerung beigetragen haben, sind berufliche Faktoren schon dann als rechtlich wesentliche Mitursache anzusehen (BK ist also zu bejahen), wenn sie in ihrer Bedeutung und Tragweite für den eingetretenen Schaden gegenüber den außerberuflichen Faktoren als annähernd gleichwertig anzusehen sind.

Für einige ausgewählte Noxen seien hier Details genannt:

Beta-Naphthylamin = 2-Naphthylamin (unter BK 1301) – Urothelkarzinom

- Stark kanzerogenes aromatisches Amin der Kategorie 1 der beruflichen Karzinogene, Herstellung, Verarbeitung und Inverkehrbringung seit 1993 weitestgehend verboten
- Lange Latenzzeit bei aromatischen Aminen von durchschnittlich 35,9 Jahren bei den anerkannten BK-Fällen, mittlere Einwirkdauer der anerkannten Fälle 20,2 Jahre
- Aufnahme wie bei allen aromatischen Aminen über die Atemwege und durch die Haut
- Zur Exposition: früher bis Mitte der 1950er Jahre Verwendung in der Kautschuk- und Gummiindustrie als Antioxidans (Nanox) z. B. bei der Herstellung von Reifen und Schläuchen für die Automobilindustrie; früher Bestandteil in Holzimprägnierungmitteln; früher Verwendung bei der Herstellung von Azofarbstoffen
- Als Verunreinigung in 1-Naphthylamin (enthielt bis Ende der 1960er Jahre 5 % 2-Naphthylamin), Phenyl-2-Naphthylamin, Naphthylthioharnstoff (Ausgangsprodukt bei der Herstellung des Rattengiftes „ANTU")
- In steinkohlestämmigem Teer, Teerpech und mit Teer verschnittenem Bitumen enthalten

Benzidin (unter BK 1301) – Urothelkarzinom

- Kanzerogenes aromatisches Amin der Kategorie 1 der beruflichen Karzinogene

– Benzidin unterliegt aufgrund seiner stark krebserregenden Wirkung seit 1993 sehr strengen Herstellungs- und Verwendungsverboten. Dementsprechend erfolgt der Umgang mit Benzidin heute nur noch in Ausnahmefällen.
– Früher wurde Benzidin hauptsächlich zur Herstellung von Azo-Farbstoffen verwendet, da aber in großem Maßstab.
– Bis in die 1960er Jahre wurden Beizen für Holz teilweise auf Benzidinbasis hergestellt.
– Außerdem wurde Benzidin zum Nachweis von okkultem Blut in der Medizin angewendet. Auch in der Gerichtsmedizin war diese sogenannte Benzidin-Probe zum Blutnachweis üblich. Die damit verbundene Exposition gegen Benzidin dürfte jedoch als eher gering eingestuft werden.

2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-para-dioxin (TCDD) (unter BK 1310) – Urothel- und Nierenzellkarzinom

– TCDD entsteht zusammen mit anderen polychlorierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen als Nebenprodukt bei der Synthese von organischen Chlorverbindungen wie Trichlorphenoxyessigsäure, Chlorphenol und Hexachlorcyclohexan z. B. in der Herbizid-Herstellung.
– Bestandteil des Entlaubungsmittels Agent Orange (verwendet im Vietnamkrieg von 1967 bis 1975)
– Konvention zur Einzelfallentschädigung bei Harnblasen- und Nierenkrebs nach Exposition gegenüber 2,3,7,8-TCDD sieht Anerkennung vor, wenn folgende Voraussetzungen vorliegen:
  – Hohe Exposition, belegt durch Chlorakne, Schadstoffanalyse im Blut oder Betriebskataster,
  – Latenzzeit von nicht wesentlich unter 20 Jahren
  – Fehlende oder im Verhältnis zur Höhe der Exposition unwesentliche konkurrierende Faktoren

Trichlorethen (syn. Trichlorethylen, „Tri“ – Nierenzellkarzinom)

– Wurde früher als gebräuchliches Reinigungs-, Entfettungs- und Extraktionsmittel verwendet: als Lösungsmittel, z. B. in der Druckindustrie und im graphischen Gewerbe als Formen- und Walzenwaschmittel und in metallverarbeitenden Betrieben als Metallentfettungs- und Teilereinigungsmittel, bei der chemischen Reinigung zur Reinigung und auch in der Textilbearbeitung.
– Kommt als Syntheseausgangsstoff und Zwischenprodukt in der chemischen Industrie vor.
– Heutige Bedeutung hat es als Schwerflüssigkeit bei Mineralien und als Zwischenprodukt bei chemischen Synthesen, außerdem als Lösemittel für Bitumen in der Bitumen- und Asphaltindustrie.
– Die Aufnahme erfolgt vorwiegend über die Atemwege, z. T. auch über die Haut.
– Als Lösemittel entfettet es die Haut und kann dadurch zu Dermatosen und lokalen Infektionen führen.
– In höheren Dosen wirkt es stark narkotisierend, akute Vergiftungen können zu Störungen im Zentralnervensystem, Erblindung und zur Aufhebung der Geruchs- und Geschmacksempfindung führen.

Bemessung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei Urothelkarzinomen im BK-Recht

Die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) für die Rente als vorläufige Entschädigung unter Berücksichtigung von Funktionsverlust, Schonung, Stabilisierung, Therapieerfolg mit reduziertem Allgemeinzustand und (unsicherer) Prognose erfolgt nach einschlägigen Empfehlungen [17].

Bei der Bewertung der MdE für Urothelkarzinome müssen neben dem Tumorstadium und dem histopathologischen Grading auch der zeitliche Verlauf der Erkrankung und eventuelle Begleiterkrankungen der oberen Harnwege, Blase, Harnröhre und des Penis mit berücksichtigt werden. Aufgrund der schwierigen Prognosestellung und Rezidivhäufigkeit von Urotheltumoren wird in der Anfangsphase fast immer eine

höhere MdE angesetzt, die bei Rezidivfreiheit in der Beurteilung im zeitlichen Verlauf entsprechend den „Basisbewertungsrichtlinien“ gesenkt wird.

Die „Basisbewertungsrichtlinien“ zur MdE-Bewertung für das Urothelkarzinom (Nierenbecken- Harnleiter-, Harnblasen- und Harnröhrenkarzinom) sind in Tabelle 4 wiedergegeben. In diesen Richtlinien wird der zeitliche Verlauf in 3 Schritten berücksichtigt, jeweils bis 2 Jahre, 2–5 Jahre und nach 5 Jahren nach Diagnosestellung bzw. nach dem letzten Rezidiv. Siehe dazu auch Tabelle 5.

Ergänzend zu dieser „Basisbewertung“ müssen zur Bemessung der MdE auch noch Behinderungen durch Tumor- und Therapie-Folgeerkrankungen hinzugerechnet werden. Diese sollen jedoch nicht einfach addiert werden, sondern es soll eine Abschätzung der gesamten Funktionsbeeinträchtigung und tatsächlichen Gesamtsituation vorgenommen werden.

In Tabelle 6 sind ergänzend Erfahrungswerte zur Beurteilung der jeweiligen Ersatz-Harnableitung, einer Neoblase und weiterer Schäden der Harnwege aufgeführt.

Zur Beurteilung der MdE eines Nierenzellkarzinoms gibt es keine vergleichbaren Bewertungsrichtlinien und Erfahrungswerte in [17]. Die Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz (Tabelle 7) haben im Unfallrecht keine direkte Gültigkeit.

Heilungsbewährung ist kein Begriff des Unfallrechts, daher hier unpassend. Neben reinem Funktionsschaden und objektivierbaren, quantifizierbaren somatischen Auswirkungen kann allerdings psychische Beeinträchtigung / reaktive Depression gleichwohl MdE-erhöhend angesetzt werden.

Das Bundessozialgericht hat in einer neuen Entscheidung im Jahr 2004 einen neuen Begriff „Genesungszeit“ geprägt. Danach begründet das allgemeine Rezidivrisiko keine pauschale MdE-Erhöhung. Bei der MdE sind besondere Aspekte der Genesungszeit, die Auswirkungen auf die Erwerbstätigkeit haben, zu berücksichtigen (z. B. Dauertherapie, Schmerzsyndrom mit Schmerzmittelabhängigkeit, psychische Beeinträchtigungen etc.) Der reine Ablauf einer bestimmten rezidivfreien Zeit genügt nicht für einen Besserungsnachweis. Es bedarf einer

Tabelle 4. Tumor-„Basisbewertungsrichtlinien“ zur MdE-Einschätzung der Urothelkarzinome (Stadieneinteilung bezogen auf das pTNM-System mit Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen, sowie auf das histopathologische Grading zur Charakterisierung des Malignitätsgrades) [17].

Stadium	MdE in %		
	bis 2 Jahre	2–5 Jahre	nach 5 Jahren
Stadium O, G0	20	–	–
Stadium I, G0	20	–	–
Stadium 0, G1–2	50	20	–
Stadium I, G1–2	50	20	–
Stadium 0, G3–4	60	30	–
Stadium I, G3–4	60	30	–
Stadium II, G1–2	60	40	–
Stadium II, G3–4	70	50	–
Stadium III, G1–2	70	50	20
Stadium III, G3–4	80	60	30
Stadium IV, G1–4	100	CR: 80 PR: 100 unverändert: 100	CR: 60 PR: 80 unverändert: 100

CR = komplette Remission, PR = partielle Remission

Tabelle 5. Stadieneinteilung bezogen auf das pTNM-System mit Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen.

Stadieneinteilung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	jedes T	N1,2,3	M0
	jedes T	jedes N	M1

T = Tumorausdehnung N = Lymphknotenbefall M = Fernmetastasen

Tabelle 6. Erfahrungswerte analog zu Nierenschäden und Schäden der Harnwege [17].

Schaden	MdE in %
Blasenkatarrh oder Blasenschwäche leicht	10–20
Blasenkatarrh oder Blasenschwäche schwer	20–0
Harnfistel am Damm	30–50
Harnfistel mit Notwendigkeit, Urinal zu tragen	50
Völlige Harninkontinenz, je nach Begleiterscheinung	50–100
Harnleiter-Hautfistel	60–100
Harnleiter-Darm–Anastomose	60–100
Harnableiter über Stoma	60–100
Neo-Blase bei Erhalt beider Nieren	60–100
Neo-Blase bei Erhalt einer Niere	70–100

Tabelle 7. Bewertungsmöglichkeit für Nierenzellkarzinome nach den Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz (2008).

Schaden	MdE in %	
	bis 2 Jahre	2–5 Jahre
Nach Entfernung eines Nierenzellkarzinoms T1 N0 M0, G1	50	–
Nach Entfernung einer Niere T2 N0 M0, ab G2	60	60
Nach Entfernung einer Niere anderes Stadium	80	80–100

Besserung der zuvor der MdE-Bemessung zu Grunde gelegten Funktionsbeeinträchtigungen bzw. besonderer Aspekte der Genesungszeit. Für die schematische Übertragung der Grundsätze der Heilungsbewährung nach dem Schwerbehindertenrecht ist kein Raum. Es ist rechtlich nicht zwingend, die Genesungszeit in der gesetzlichen Unfallversicherung ähnlich wie bei der Heilungsbewährung auf einen bestimmten Zeitraum von z. B. 5 Jahren zu beschränken. Die besonderen Aspekte der Genesungszeit lassen vielmehr mehrere Abstufungen über einen längeren Zeitraum hinweg als denkbar erscheinen.

Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Gesetzlichen Rentenrecht

– Patienten mit kurativ therapiertem Urothelkarzinom können bei gutem Allgemeinzustand arbeitsfähig bleiben.

– Insbesondere bei jüngeren Versicherten sollte unter Ausnutzung aller Reha-Maßnahmen, auch gegebenenfalls unter Gewährung einer Zeitrente, die alsbaldige Wiedereingliederung in das berufliche Umfeld angestrebt werden.

Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Sozialen Entschädigungsrecht (SER)

– Im SER entspricht die Kausalitätsbeurteilung der des Unfallrechts, wenn vergleichbare Exposition bestand.

– Darüber hinaus kann eine Anerkennung erfolgen, wenn ein Malignom auftritt
  – am Ort jahrelanger entzündlicher Prozesse
  – am Ort einer starken Gewalteinwirkung (Kriegsverletzung)
  – bei vermehrter Exposition gegenüber karzinogenen Substanzen (z. B. Kampfstoffbeseitigung)
  – bei besonderer Strahlenbelastung (z. B. Uranbergbau).

Begutachtung von Urothel- und Nierenzellkarzinomen im Schwerbehindertenrecht

– Siehe Abschnitt 26.7 in den „Anhaltspunkten für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz“ oder unter http://anhaltspunkte.vsbinfo.de/.

ANHANG: Fragebogen nach beruflichen Ursachen bei Patienten mit Harnwegs- und Nierentumoren

Download unter http://tzm.web.med.uni-muenchen.de, „Für Patienten und Angehörige“ oder http://arbmed.klinikum.uni-muenchen.de, „Für Patienten“

Sehr geehrter, lieber Patient,

bei vielen Erkrankungen kann man trotz intensiver Forschung heute die Frage noch nicht beantworten, warum der eine Mensch erkrankt, der andere nicht, obwohl beide ähnliche Schadstoffe eingeatmet haben. Bei einigen Patienten können Einflüsse vom Arbeitsplatz eine Rolle gespielt haben. Oftmals gibt es auch eine Kombination von „privaten“ Risikofaktoren (z. B. Rauchen) und Arbeitsplatzeinflüssen (z. B. Azofarbstoffe).

In einigen Fällen kann sich aus dem Gespräch mit Ihrem Arzt der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ergeben. In diesem Falle würde Ihr Arzt eine „Ärztliche Anzeige über den Verdacht auf eine Berufskrankheit“ an den zuständigen Träger der gesetzlichen Unfallversicherung bzw. an den Landesgewerbearzt schicken.

Ob in Ihrem Fall ein begründeter Verdacht vorliegt und es sinnvoll erscheint, wird der Arzt prüfen. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an.

Zur Vorbereitung dieses Gesprächs ist es hilfreich, wenn Sie versuchen, Hinweise über Harnwegstumor- und Nierentumor-erzeugende Arbeitsstoffe in Ihrem Arbeitsleben zu geben. Wir haben Ihnen hierfür beispielhaft eine solche Tabelle vorbereitet. Wichtig ist, dass wir eine möglichst lückenlose Aufstellung erhalten, denn mitunter können schon kurze Zeiträume von Bedeutung sein. Um Ihnen diese Aufgabe zu erleichtern, haben wir für die wichtigsten schädlichen Arbeitsstoffe eine Art Checkliste vorbereitet. Gehen Sie sie bitte durch und streichen an, welche Tätigkeiten auf Sie zugetroffen haben. Nicht die Berufsbezeichnung, sondern die konkrete Tätigkeit und die konkreten Stoffe sind wichtig, mit denen sie Umgang hatten. Auf diese Weise bekommt Ihr Arzt ein Bild von möglichen beruflichen Schadstoffen und kann prüfen, ob der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit vorliegt. Unsere Liste kann dabei nicht vollständig sein, sondern nur eine Orientierung bieten. Sprechen Sie Ihren Arzt auf weitere Einwirkungen an, die Ihnen nicht klar sind.

Auf den nächsten Seiten finden sich die folgenden Anhänge:

Anhang Tabelle A: Beispiel

Anhang Tabelle B: Liste der kanzerogenen Gefahrstoffe für das Urothel- und Nierenzellkarzinom

Anhang Tabelle C: Liste der gefährdenden Tätigkeiten, die mit einem erhöhten Risiko für das Urothel- und Nierenzellkarzinom einhergehen können

Anhang Tabelle A: Beispiel.

	Jahr – Jahr	Tätigkeits-bezeichnung	Art der Tätigkeit	Umgang mit bestimmten Arbeitsstoffen	Bemerkungen / Besonderheiten
Beispiel	1958	(Schulabgang)		–	–
	1958–1961	Malerlehrling HDW-Werft Hamburg	Farben anmischen	Azofarbstoffe	Öfters wurden in offenen Gefäßen händisch Farben angerührt
	1961–1962	Malergeselle	Wie oben, plus Spachtelarbeiten	siehe oben	

Anhang Tabelle B: Liste der kanzerogenen Gefahrstoffe für das Urothel- und Nierenzellkarzinom.

Potentiell schädliche Arbeitsstoffe, mit denen insbesondere vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren gearbeitet wurde	Typisches Vorkommen / Enthaltene potentielle Gefahrenstoffe / Gefährdungsbeurteilung / Anmerkungen
4-Aminodiphenyl (4-Aminobiphenyl) (BK 1301)	– Gummiindustrie, bei der Herstellung und Verarbeitung von Gummi, z. B. Reifen und Schläuche für die Automobilindustrie
Aromatische Amine (BK 1301)	– Amine mit wenigstens einer Arylgruppe als Substituent am Stickstoff – Ausgangs- oder Zwischenprodukte der chemischen Industrie, die insbesondere für die Herstellung von Farbstoffen, Pigmenten und Pflanzenschutzmitteln verwendet werden, aber auch zahlreiche weitere Einsatzgebiete, z. B. als Antioxidans in der Gummiindustrie, Härter bei Epoxydharzen, etc. – Gefahreneinteilung je nach Karzinogenität – Arbeiten mit fertigen wasserunlöslichen Farbstoffen und Farben ist ungefährlich, sofern die Amine nicht durch Zersetzung oder Zerstörung freigesetzt werden. – Aufnahme über Hautresorption, Dampf oder Staub
ANTU (Nagetierbekämpfungsmittel)	– Beta-Naphthylamin als Verunreinigung von Naphthyl-thioharnstoff, dem Ausgangsprodukt bei der Herstellung des Rattengiftes „ANTU“
Arsen bei Winzern	– Winzer [18]
Auramin (Farbstoff) (BK 1301)	– Herstellungsprozess dieses Farbstoffes
Azofarbstoffe (BK 1301)	– Azofarbstoffe enthalten Amine, wobei die Gefahreneinstufung entsprechend der enthaltenen Aminen vorzunehmen ist (z. T. K1-Stoffe) – Unlösliche Azofarbstoffe (Pigmente) sind nicht krebserregend – Azofarbstoffe werden u. a. zur Färbung von Textilien, Leder, Fetten, Ölen, Wachsen, usw. eingesetzt
2-Naphthylamin (beta-Naphthylamin) (BK 1301)	– Früher Verwendung in der Gummiindustrie als Antioxidans bis Mitte der 1950er Jahre – Früher Verwendung bei der Farbenherstellung – Seit 1993 weitestgehend verboten – In steinkohlestämmigem Teer und Teerpech enthalten

Potentiell schädliche Arbeitsstoffe, mit denen insbesondere vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren gearbeitet wurde	Typisches Vorkommen / Enthaltene potentielle Gefahrenstoffe / Gefährdungsbeurteilung / Anmerkungen
Beizen für Holz (BK 1301)	– Bis in die 1960er Jahre wurden Beizen für Holz teilweise auf Benzidinbasis hergestellt und enthielten z.T. Farbstoffe auf der Basis von krebserzeugenden aromatischen Aminen – Sie waren nur krebserzeugend, wenn sie wasserlöslich waren
Benzidin (BK 1301)	– Früher zur Farbherstellung zahlreicher Azofarbstoffe (z. B. Kongorot) in hohen Produktionsmengen verwendet – Früher in Laboren als Farbstoff verwendet, u. a. zum Blutnachweis – Seit 1993 weitestgehend verboten
Bitumen gemischt mit Teer	– Teerhaltiges Bitumen und Teerpech wurde bis in die 1970er Jahre zum Dachdecken und bis 1983 zur Asphaltierung im Straßenbau verwendet – Teerpech und teerhaltiges Bitumen enthalten neben polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzo[a]pyren), die als krebserregend eingestuft werden, auch aromatische Amine wie 2-Naphthylamin [19]
Carbolineum (Holzimprägnierungsmittel)	– Ehemaliges Holzimprägnierungsmittel auf Teerbasis (enthielt Spuren von 2-Naphthylamin) – Verwendung bei Holzschwellen z. B. bei Bahnschwellen im Bahn-Schienenbau
Chlordimeform (BK 1301)	– Pestizid, zu dessen Herstellung 4-Chlor-o-toluidin verwendet wird.
4-Chlor-o-toluidin (BK 1301)	– Wird zur Herstellung des Pestizids Chlordimeform verwendet.
Epoxidharze (BK 1301)	– Zur Aushärtung bei Raumtemperatur werden Amine als Härter bei Epoxidharzen verwendet, bis Ende der 1980er Jahre auch aromatische Amine z. B. im Modellbau, Baubereich, etc. – Nur bei extrem hoher Chemikalien-Beanspruchung werden auch heute noch aromatische Amine als Härter zugesetzt (< 5 % Marktanteil).
Farben mit Azofarbstoffen (BK 1301)	– Im Malerhandwerk in Deutschland im Allgemeinen nur bis 1960 verwendet (später auch noch in importierten Produkten) – Nicht gebrauchsfertige Farben, sondern nur wasserlösliche Azofarbstoffe sind gefährlich
Haarfärbemittel (BK 1301)	– Bis Ende der 1970er Jahre enthielten Haarfärbemittel z. T. karzinogene aromatische Amine (2,4-Diaminoanisol)
Ionisierende Strahlen (BK 2402)	– Röntgenstrahlen – Uranbergbau (Wismut) – Radium – Sonstige Strahlenexpositionen
Kabelummantelung (BK 1301)	– Herstellung von Gummi-Kabelummantelungen, die aromatische Amine als Alterungsschutz enthielten

Potentiell schädliche Arbeitsstoffe, mit denen insbesondere vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren gearbeitet wurde	Typisches Vorkommen / Enthaltene potentielle Gefahrenstoffe / Gefährdungsbeurteilung / Anmerkungen
Kokereigas	– Schwelung (450–700 °C) und Verkokung (über 700 °C) von Kohle Gefährdung: am Ofenblock und in der unmittelbaren Umgebung eingesetztes Personal – Kokereigase enthalten neben krebserzeugenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) auch 4-Aminodiphenyl
Kreosot (Holzimprägnierungsmittel) (BK 1301)	– Teerbestandteile können eventuell Harnblasenkrebs auslösen. – Verwendung als Holzschutz im Bahn-Schienenbau (Bahnschwellen) – Eventuell erhöhtes Harnblasenrisiko [20, 21, 22, 23] – Ehemaliges Holzimprägnierungsmittel auf Teerbasis – Lokal krebserzeugende Wirkung möglich
Kühlschmiermittel	– Die stoffliche Zusammensetzung der Kühlschmierstoffe ist sehr unterschiedlich, daher sind Aussagen schwer möglich – Eventuell erhöhtes Harnblasenrisiko bei Exposition gegenüber bestimmten nitrosierten sekundären Aminen in mineralischen Ölen und Kühlschmiermitteln [24]
Lederfarben (BK 1301)	– Enthalten z. T. Azofarbstoffe
Nanox (Gummi-Alterungsschutz) (BK 1301)	– Bis Mitte der 1950er Jahre verwendet in der Gummi-Industrie (Reifen- und Kautschuk-Industrie) – Enthält 2-Naphthylamin
Nitrosamine	– Durch Nitrosierung von sekundären Aminen in der Gummi-, Leder-, Chemie-, Eisen- und Stahl- sowie Metallverarbeitenden Industrie
o-Toluidin (BK 1301)	– Vorprodukte bei der Herstellung von Farbstoffen und Pigmenten
Papierfarbstoffe (BK 1301)	– Drucker und Arbeiter in der Papierherstellung und Verarbeitung sind möglicherweise gegenüber Azofarbstoffen und Lösungsmitteln exponiert [25, 26, 27, 28]
Pech/Steinkohlenteerpech	– Bergmann im Steinkohlenbergbau unter Tage – Pech/Steinkohlenteerpech enthält neben polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) auch 2-Naphthylamin.
Schweißrissprüfspray für Metall (BK 1301)	– Bei mehreren Personen, die Prüfungen auf Risse in Metall vornahmen, wurde ein Harnblasenkarzinom angezeigt. – Die verwendeten Prüfsprays Ardrox 906 und Ardrox 906P enthielten einen 2-Naphthylamin-haltigen Azofarbstoff
Teer, Teerpech (steinkohlestämmig)	– Dachdecker (Flachdächer) – Straßenbau – Teerhaltiges Bitumen und Teerpech wurde bis in die 1970er Jahre zum Dachdecken und bis 1983 zur Asphaltierung im Straßenbau verwendet. – Teerpech und teerhaltiges Bitumen enthalten neben polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzo[a]pyren), die als krebserregend eingestuft werden, auch das aromatische Amin beta-Naphthylamin. [21, 29]

Potentiell schädliche Arbeitsstoffe, mit denen insbesondere vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren gearbeitet wurde	Typisches Vorkommen / Enthaltene potentielle Gefahrenstoffe / Gefährdungsbeurteilung / Anmerkungen
Tetrachlordibenzo-p-dioxin (BK 1310)	– TCDD entsteht zusammen mit anderen polychlorierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen als Nebenprodukt bei der Synthese von organischen Chlorverbindungen z. B. in der Herbizid-Herstellung – Entlaubungsmittel Agent Orange (verwendet im Vietnamkrieg von 1967 bis 1975)
Textilfarben (BK 1301)	– Enthalten z. T. Azofarbstoffe
Trichlorethen („Tri“) (BK1302)	– Lösungsmittel – Metallentfettung in der Metallindustrie – Chemische Reinigung – Gummikleber – Walzenwaschmittel in der Druckindustrie
Zigarettenrauch	– Enthält u. a. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und Nitrosamine – Bei beruflich exponierten Personen (z. B. in Gaststätten)

Anhang Tabelle C: Liste der gefährdenden Tätigkeiten, die mit einem erhöhten Risiko für das Urothel- und Nierenzellkarzinom einhergehen können.

Berufstätigkeit (insbesondere Berufe, die vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren ausgeübt wurden)	Mögliche Kanzerogene für Urothel- und Nierenzellkarzinome
Aluminiumelektrolysearbeiter (Söderberg-Verfahren)	Aromatische Amine
Bauberufe	Aromatische Amine
Bergbau (V. a. Bergmann im Steinkohlenbergbau unter Tage), Mineralgewinner	Aromatische Amine
Chemiearbeiter mit Umgang mit einem der nachfolgenden Stoffe: 4-Aminodiphenyl (4-Aminobiphenyl), 4-Chlor-o-toluidin, Aromatische Amine, Auramin, Azofarbstoffe, chlordime-2-Naphthylamin), Beizen für Holz, Benzidin, Herstellung von Chlordimeform, Farben, Farbstoffe, Kreosot, o-Toluidin, Papierfarbstoffe, Pech, Teer	Aromatische Amine
Dachdecker mit Flachdacharbeiten	Teerhaltiges Bitumen mit aromatischen Aminen
Drucker und graphisches Gewerbe	Azofarbstoffe
Erdölraffineriearbeiter	aromatische Amine
Färber	Azofarbstoffe
Farbstoffherstellung/-verarbeitung (z. B. Textil-, Leder-, Papier-, Haarfarben)	Azofarbstoffe
Fliesenleger mit Epoxidharzanwendung	Aromatische Amine als ehemaliger Härter in Epoxidharzen
Friseur vor 1980	Azofarbstoffe
Former	Aromatische Amine

Berufstätigkeit (insbesondere Berufe, die vor mehr als 10–15 Jahren über einen Zeitraum von mehreren Jahren ausgeübt wurden)	Mögliche Kanzerogene für Urothel- und Nierenzellkarzinome
Gasarbeiter	Aromatische Amine
Gerber	Azofarbstoffe
Gießereiarbeiter	Aromatische Amine
Gummiherstellung/-verarbeitung	Aromatische Amine, Nitrosamine
Holzimprägnierer (Carbolineum, teerhaltige Imprägnierungsmittel)	Aromatische Amine
Industriefußbodenherstellung/-verarbeitung	Aromatische Amine als ehemalige Härter in Epoxidharzen
Kabelherstellung/-entsorgung (Gummi-Isolierung)	Aromatische Amine als ehemalige Härter in Epoxidharzen, als Alterungsschutz
Kautschukindustrie	Aromatische Amine
Kokereiarbeiter	Aromatische Amine
Kunststoffherstellung und -verarbeitung	Aromatische Amine
Laborant	Azofarbstoffe
Lackierer (einschließlich Spritzlackierer)	Azofarbstoffe
Lederverarbeitung	Azofarbstoffe
Maler vor 1965	Wasserlösliche Azofarbstoffe
Metallerzeuger, Metallverarbeiter	Aromatische Amine
Papierherstellung und -verarbeitung	Azofarbstoffe
Parkettleger mit Epoxidharzverwendung	Aromatische Amine als ehemalige Härter in Epoxidharzen
Raffinerie	Aromatische Amine
Schienenbauer, -arbeiter	Steinkohlenteeröl als Holzimprägnierung
Schornsteinfeger	Aromatische Amine
Schreiner	Umgang mit Beizen und Lacken
Steinkohlenbergbauarbeiter unter Tage	Aromatische Amine
Straßenbauer (Abtragen und Neubau von Schwarzdecken)	Teer (aromatische Amine)
Teer/Teerproduktherstellung/-verarbeitung	Aromatische Amine
Vulkaniseur	Aromatische Amine
Winzer	Arsen (BK 1108)
Anlagenreiniger und Reparaturschlosser in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche	
Laborant in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche	
Regelmäßiger Aufenthalt in einem der oben erwähnten Tätigkeitsbereiche	

Literatur

1 Negri E, La Vecchia C (2001) Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev 10: 7–14

2 Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66: 1191–1308

3 Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willet HW (eds.) (1996) Harvard report on cancer prevention Vol 1: Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7 (Suppl): S3–59
4 Pashos CL, Bottemann MF, Laskin BL, Redaelli A (2002) Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract 10: 311–322
5 Golka K, Goebell PJ, Rettenmeier AW (2007) Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms: Teil 1 der Serie zum Harnblasenkarzinom, Dtsch Arztebl 104: A 719–????
6 Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (Hrsg.) (2005) Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten, 8. überarbeitete und ergänzte Auflage. Sankt Augustin
7 Krebsinzidenzschätzungen für Deutschland bis 2004, Dachdokumentation Krebs, Robert Koch-Institut, Berlin. http://www.rki.de/cln_048/nn_205770/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/krebs__node.html?__nnn=true
8 http://www.hvbg.de, Stand 2008
9 Angerer P, Nowak D (2004) Berufsbedingte Krebskrankheiten, In: Klinische Arbeitsmedizin. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W, (Hrsg.) Innere Medizin, 5. Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München. ISBN 3-437-42830-6, S. 1920–1923
10 Konietzko J, Dupuis H, Letzel S (2005) Handbuch der Arbeitsmedizin. Loseblattsammlung, 39. Erg.Lfg. Ecomed, Landsberg
11 Triebig G, Kentner M, Schiele R (Hrsg.) (2003) Arbeitsmedizin – Theorie und Praxis. Gentner, Stuttgart, ISBN 3-87247-598-3
12 Nowak D (2006) Arbeitsmedizin. Elsevier, München
13 Pethran A, Nowak D (2000) Berufskrebs. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.) Internistische Onkologie, 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, ISBN 3-13-127702-5, S. 62–70
14 Norpoth K, Woitowitz HJ (1994) Beruflich verursachte Tumoren: Grundlagen der Entscheidung zur BK-Verdachtsanzeige. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
15 Greim H (Hrsg.) (2005) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 38. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
16 Mehrtens G, Perlebach E (2005) Die Berufskrankheitenverordnung. Kommentar, Loseblattsammlung, 47. Erg.Lfg. Erich Schmidt, Berlin
17 Schönberg A, Mehrtens G, Valentin H (2003) Arbeitsunfall und Berufskrankheit. Rechtliche und medizinische Grundlagen für Gutachter, Sozialverwaltung, Berater und Gerichte, 7. Auflage. Erich Schmidt, Berlin
18 Böcher A, Müller M, A (2006) Die Arsenerkrankung der Winzer und umweltmedizinische Bedeutung der Arsenbelastung. Zbl Arbeitsmedizin 56: 58–67
19 Letzel S, Letzel H, Blümner E, Hendrichs A, Sommerburg C (1992) Haut-, Bronchial-, Kehlkopf-, und Harnwegskarzinommorbidität bei Patienten mit berufsbedingter Teerhaut. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
20 Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Esteve J, Morrison B, Gordon P, Chambers LW, Fodor G, Winsor GM (1980) Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. J Natl Cancer Inst 64: 701–713
21 Siemiatycki J (1991) Risk factors for cancer in the workplace. CRC Press, Boca Raton
22 Steineck G, Plato N, Alfredsson L, Norell SE (1989) Industry-related urothelial carcinogens: application of a job-exposure matrix to census data. Am J Ind Med 16: 209–224
23 Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt Ch (1990) Urothelial cancer and some industry-related chemicals: an evaluation on the epidemiologic literature. Am J Ind Med 17: 371–391
24 Ugnat AM, Luo W, Semenciw R, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2004) Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. Chronic Dis Can 25: 7–15
25 Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H (1986) Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. Am J Epidemiol 124: 578–589
26 IARC International Agency for Research on Cancer (1996) Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 65. World Health Organization, Lyon
27 Kvam BM, Romundstad PR, Boffetta P, Andersen A (2005) Cancer in the Norwegian printing industry. Scand J Work Environ Health 31: 36–43
28 Leon DA (1994) Mortality in the British printing industry: a historical cohort study of trade union members in Manchester. Occup Environ Med 51: 79–86
29 Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H (1976) Inhalation of benzpyrene and cancer in man. Ann NY Acad Sci 271: 116–124
30 Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C (2007) Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. Ann Oncol. 18: 431–446.

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Autorenverzeichnis

Dr. M. Adam
Praxis für Strahlentherapie
Städtisches Krankenhaus Weilheim
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. M. Alschibaja
Urologie Stadtzentrum
Schützenstraße 5, 80335 München

Dr. M. Autenrieth
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. M. Barba
Kreisklinik Ebersberg
Abteilung Urologie
Bahnhofstraße 13, 85560 Ebersberg

Dr. C. Barthelmes
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

PD Dr. A. J. Becker
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Antje Beyer
Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. C. Clemm
Onkologische Praxis im Tumortherapiezentrum
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. P. Dettmar
Pathologische Praxis
Lachnerstraße 2, 80639 München

PD Dr. H. Geinitz
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. A. Gerl
Praxis für Onkologie
Sendlinger Straße 37, 80331 München

Dr. B. Haberland
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. N. Haseke
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. C. Heinrich
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. M. Hentrich
IV. Medizinische Klinik
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. K. Herkommer
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. P. Herschbach
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin,
Sektion Psychosoziale Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. C. Hofer
Urologische Gemeinschaftspraxis
Odeonsplatz 2, 80539 München

Dr. Ralf-Thorsten Hoffmann
Institut für Radiologie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dipl.-Biol. Dr. G. Hölscher
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. D. Hölzel
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. B. Huber
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin,
Sektion Psychosoziale Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. E. Hungerhuber
Gemeinschaftspraxis für Urologie
Tuchmacherstr. 6, 84453 Mühldorf

Dr. K. Jess
Klinikum für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. A. Karl
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. W. Y. Khoder
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. V. Krautheim
Zentrum für interdisziplinäre Schmerztherapie und
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM,
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. J. Lehmann
Urologische Belegabteilung
Städtisches Krankenhaus Kiel
Chemnitzstraße 33, 24116 Kiel

Prof. Dr. H. Leyh
Abteilung Urologie
Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH
Auenstraße 6, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. B. Liedl
Beckenbodenzentrum München
Chirurgische Klinik Bogenhausen
Denningerstraße 44, 81679 München

PD Dr. B. Marten-Mittag
Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin,
Sektion Psychosoziale Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. T. Maurer
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. F. May
Urologische Gemeinschaftspraxis
Münchner Straße 64, 85221 Dachau

Prof. Dr. D. Nowak
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umwelt-
medizin
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Prof. Dr. R. Paul
Urologisches Zentrum Fürstenfeldbruck-Germering
Feuerhausstraße 11a, 82276 Fürstenfeldbruck

Dr. B. Pöllinger
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. H. van Randenborgh
Urologisches Zentrum Fürstenfeldbruck-Germering
Otto-Wagner-Straße 4–6, 82110 Germering

PD Dr. M. Retz
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. K.-H. Rothenberger
Urologische Abteilung
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. B. Schlenker
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. P. Schneede
Urologische Klinik
Klinikum Memmingen
Bismarckstraße 23, 87700 Memmingen

Dr. F. Schneller
III. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. M. Seitz
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. M. Siebels
Abteilung Urologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. T. C. Stadler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. M. Staehler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. C. G. Stief
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. M. Strätz
HELIOS Schlossbergklinik Oberstaufen
Schloßstraße 27–29, 87534 Oberstaufen

PD Dr. U. Treiber
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. K. Wagner
Zentrum für interdisziplinäre Schmerztherapie und
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum rechts der Isar der TUM,
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. G. Weirich
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 80675 München

Dr. M. Weiss
Institut für Pathologie der Universität
Thalkirchner Straße 36
81337 München

Dr. M. Wiese
Urologische Klinik
Klinikum Deggendorf
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

F. Würschmidt
Arzt für Strahlentherapie
Mörkenstra0e 47, 22767 Hamburg

PD Dr. D. Zaak
Urologische Abteilung und Gemeinschaftspraxis
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße , 83278 Traunstein

PD Dr. N. Zantl
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Konstanz
Luisenstraße 7, 78464 Konstanz

Dr. K. Zellmann
HELIOS Schlossbergklinik Oberstaufen
Schloßstraße 27–29, 87534 Oberstaufen

Dr. M. Zellner
Urologische Klinik
Klinikum Passauer Wolf GmbH
Bgm.-Hartl-Platz 1, 94086 Bad Griesbach

Prof. Dr. F. Zimmermann
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Universitätsspital Basel
Spitalstraße 26, CH–4031 Basel

© 2008 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Mitglieder der Projektgruppe

Dr. W. Abenhardt
MVZ MOP Elisenhof
Prielmayerstraße 1, 80335 München

Dr. Chr. J. Adam
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. M. Adam
Strahlentherapie Weilheim
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Dr. M. Alschibaja
Urologie Stadtzentrum
Schützenstraße 5, 80335 München

Prof. Dr. J. E. Altwein
Chirurgische Klinik Bogenhausen
Denninger Straße 44, 81679 München

Dr. J. Auers
Urologische Abteilung
Klinikum Bogenhausen,
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. M. Autenrieth
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. E. Bach
Fischerstraße 6 A, 85368 Moosburg

Dr. M. Bader
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. R. Barth
Urologische Abteilung
Klinikum Mallersdorf
Krankenhausstraße 6, 84066 Mallersdorf

Dr. M. Barba
Bahnhofstraße 13, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. H. W. Bauer
Urologe
Maximilianstraße 31, 80539 München

PD Dr. A. J. Becker
Urologische Klinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. V. Beer
Urologische Klinik
Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. L. Böning
Internist
Prielmayerstraße 1, 80335 München

Dr. P. Bössner
Urologe
Blumenstraße 1, 80331 München

Dr. N. Brack

R. Bredenkamp
Münchner Studienzentrum
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. D. Breu
Urologe
Lohwaldstraße 15, 85716 Unterschleißheim

Prof. Dr. J. Breul
Abteilung für Urologie und urologische Onkologie
Loretto-Krankenhaus
Mercystraße 6–14, 79100 Freiburg

Dr. G. Bromberger
Urologe
Pater-Viktrizius-Weiß-Straße 18, 84307 Eggenfelden

Dr. A. Buchner
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. K. Bürger
Urologe
Plinganserstraße 47, 81369 München

Prof. Dr. P. Carl
Klinik St. Wolfgang
Ludwigspromenade 6, 94086 Bad Griesbach

Prof. Dr. C. Chaussy
Urologische Abteilung
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. C . Clemm
Tumortherapiezentrum
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. H. J. Cullmann
Bülowstraße 9, 81679 München

Dr. P. Daffner
Urologische Abteilung
Asklepios
Schützenstraße 15, 83664 Bad-Tölz

Dr. P. Dettmar
Pathologe
Lachnerstraße 2, 80639 München

Dr. R. Dillis
Urologe
An der Alten Post 15, 84503 Altötting

Dr. R. Djamali-Leonhard
Urologe
Urologie im Medicenter am OEZ
Hanauer Straße 70, 80993 München

Dr. C. Dudek
Klinikum Starnberg
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

E. Duraj
Kreillerstraße 68, 81673 München

Dr. B. Eck
Urologische Klinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. P. Egelhof
Friedenheimer Straße 34, 80686 München

Dr. C. Ehlers
Urologin
Sendlinger-Tor-Platz 7, 80336 München

Dr. K. Engel
Urologische Abteilung
Asklepios Stadtklinik
Schützenstraße 15, 83646 Bad Tölz

Dr. G. Ernst
Bad Wiessee

Dr. R. Esser
Urologische Klinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. K. Fakhrian

Dr. W. Flögel
MVZ für Strahlentherapie und Nuklearmedizin
Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

Dr. M. Frimberger
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. H. Geinitz
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

A. Glück
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Klinikum Schwabing,
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. M. Groffmann
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. J. Gschwend
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaningerstraße 22, 81675 München

Dr. M. Günther
Urologe
Odeonsplatz 2, 80539 München

Dr. G. Gusbeth
Urologe
Lofererstraße 24, A–5760 Saalfelden

Dr. H. Hammerl
Urologe
Pater-Viktrizius-Weiß-Straße 18, 84307 Eggenfelden

Dr. S. Hellmeier
Uro-Vital-Zentrum Landshut
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

Dr. M. Hentrich
Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Palliativmedizin
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. K. Herkommer
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Y. Hocaoglu
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Grosshadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. E. Hofmann
Urologische Klinik
Hauptkrankenhaus Deggendorf
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

Dr. J. Hofmann
Urologe
Nymphenburgerstraße 160, 80634 München

Dipl.-Biol. G. Hölscher
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. D. Hölzel
Tumorregister/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. B. v. Hove
Sanofi Aventis Deutschland GmbH
Haffstraße 144, 81825 München

Dr. S. Huber
Bayer Vital GmbH
Megerleweg 5, 84503 Altötting

A. Kaspin
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 Planegg

Dr. W. Kaluscha
Urologe
Karl-Theodor-Straße 95, 80796 München

Dr. A. Karl
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. M. Kennerknecht
Urologe
Marienplatz 13–15, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. W. Khoder
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. R. Klammert
Urologe
Stadtplatz 4/Rgb., 86551 Aichach

Dr. M. Klima
Urologe
Tengstraße 35, 80796 München

Dr. W. Kratzer
Urologische Klinik
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. G. Krawczak
Urologie
Klinikum Mallersdorf
Krankenhausstraße 6, 84066 Mallersdorf

Prof. Dr. M. Kriegmair
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 Planegg

Dr. H. Kübler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. P. Kuetgens
Urologe
Sendlinger-Tor-Platz 7, 80336 München

Prof. Dr. R. Lamerz
II. Medizinische Klinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. S. Lander
Urologe
Feuerhausstraße 11a 82256, Fürstenfeldbruck

K. Lich
Medac GmbH
Albrecht-Dürer-Straße 45, 86869 Augsburg

Dr. B. Liech
Beckenbodenzentrum München
Chirurgische Klinik Bogenhausen
Denningerstraße 44, 81679 München

S. Loos
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dr. W. Lubos
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 München

Dr. L. Lutz
4. Medizinische Abteilung
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. C. Lux
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. M. Marchner
Uro-Vital-Zentrum Landshut
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

PD Dr. J. Maßmann
Pathologe
Lachnerstraße 2, 80639 München

Dr. T. Maurer
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. F. May
Urologische Gemeinschaftspraxis
Münchener Straße 64, 85221 Dachau

Dr. M. Mayer
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. F. Meisse
Urologe
Nymphenburger Straße 84, 80636 München

S. Michels
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. P. Miltschitzky
Urologe
Marienplatz 28a, 84130 Dingolfing

Dr. A. Mittler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. G. Möbs
Urologische Praxis
Rathausstraße 14, 83022 Rosenheim

Prof. Dr. M. Molls
Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. U. Mueller-Lisse
Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. U. Mueller-Lisse
Silberblattstraße 10 A, 81377 München

Dr. R. Nawroth
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. K. Noufal
Raiffeisenstraße 12, 86754 Memmingen

Prof. Dr. V. Nüssler
Tumorzentrum München
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. D. Nowak
Klinik und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Dr. R. Oberneder
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 Planegg

Dr. M. Patz
Birkenau 6, 81543 München

PD Dr. R. Paul
Urologisches Zentrum Fürstenfeldbruck-Germering
Feuerhausstraße 11 a, 82276 Fürstenfeldbruck

Dr. K. Plötz
Klinikum Deggendorf
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

A. Poehlmann
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. A. Potempa
Urologe
Theatinerstraße 31, 80333 München

Dr. D. Potempa
Urologe
Von-Brug-Straße 22, 82467 Garmisch-Partenkirchen

Dr. M. Praetorius
Urologe
Oßwaldstraße 1, 82319 Starnberg

Dr. M. Prosinger
Gemeinschaftspraxis mit Dr. R. Clarkson
Loisach Ufer 30, 82515 Wolfratshausen

PD Dr. H. v. Randenborgh
Urologisches Zentrum Fürstenfeldbruck-Germering
Otto-Wagner-Straße 4–6, 82110 Germering

Dr. K. Reinecke
Pharmion Germany GmbH
Allescherstraße 30, 81479 München

Dr. S. Rembold
Urologe
Forstenrieder Allee 42, 81476 München

PD Dr. M. Retz
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. P. Rexrodt
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

Dr. K. Rohrmann
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 Planegg

Prof. Dr. K.-H. Rothenberger
Urologische Abteilung
Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. V. von Rottkay
Radiologe
Mühlenstraße 4, 84028 Landshut

Dr. U. Sachse
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. U. Salzmann
Promenadeplatz 10, 80333 München

Dr. R. Sandner
Schwerpunktpraxis mit Tagesklinik
Dr.-Emil-Brichta-Straße 3, 94036 Passau

Dr. C. Saul
Urologe
Nymphenburger Straße 84, 80636 München

Dr. M. Seitz
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. M. Siebels
Abteilung Urologie
Rotkreuzklinikum München
Nymphenburger Straße 163, 80634 München

Dr. S. Siegert
Pathologisches Institut der Universität München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. I. Sojanik
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. M. Schaffer
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. J. Scherberich
Chefarzt Klinik für Nieren- und
Hochdruckkrankheiten
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. A. Schilling
Urologische Abteilung
Klinikum Bogenhausen,
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Dr. M. Schlemmer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. S. Schoeler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. I. Schorsch
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. J. Schuhbeck
Urologische Belegabteilung
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße 3, 83278 Traunstein

Dr. G. Schulte-Vels
Tränkweg 6, 82069 Schäftlarn

Dr. R. Spranger
Urologische Abteilung
Asklepios Stadtklinik
Schützenstraße 15, 83646 Bad Tölz

Dr. C. Stadler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 MÜnchen

Dr. M. Staehler
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Grosshadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. L. Stark
Klinikum Deggendorf
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

Dr. S. Staudte
Hanauer Straße 70, 80993 München

Dr. P. Stamm
Urologische Klinik
Sankt Katharinen Krankenhaus
Seckbacher Landstraße 65, 60389 Frankfurt

Prof. Dr. C. Stief
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. A. Stiegelmayr
Gotthardstraße 105. 80689 München

K. Stöttner
Novartis Pharma GmbH
Burgauer Straße 84, 81929 München

Dr. M. Straub
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

P. Stürminger
Urologische Klinik München-Planegg
Germeringer Straße 32, 82152 München

Dr. R. Tauber
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. R. Thamm
Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. S. Thueroff
Urologische Abteilung
Klinikum Harlaching,
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 3, 81545 München

Dr. D. Tilki
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. U. Treiber
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. M. Trottmann
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. B. Ücker
Pfizer Oncology
Pfizerstraße 1, 76139 Karlsruhe

PD. Dr. F. Wagenlehner
Urologische Universitätsklinik
Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35385 Gießen

Dr. H. Wagner
Allgemeine Pneumologie/Onkologie
Asklepios Fachkliniken München Gauting
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting

PD Dr. R. Waidelich
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

S. Walther
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. G. Weirich
Pathologe
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 80675 München

Dr. M. Weiss
Institut für Pathologie der Universität
Thalkirchner Straße 36, 81337 München

Dr. M. Wiese
Urologische Klinik
Klinikum Deggendorf
Perlasberger Straße 41, 94469 Deggendorf

Dr. M. Wöhr
Urologische Abteilung
Klinikum Rosenheim
Pettenkoferstraße 10, 83022 Rosenheim

PD Dr. D. Zaak
Urologische Abteilung und Gemeinschaftspraxis
Klinikum Traunstein
Cuno-Niggl-Straße , 83278 Traunstein

PD Dr. N. Zantl
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Konstanz
Luisenstraße 7, 78464 Konstanz

Dr. M. Zellner
Urologie im Reha-Zentrum Passauer Wolf
Thermalbadstraße 20, 94086 Bad Griesbach

Prof. Dr. F. Zimmermann
Klinik für Strahlentherapie und
Radiologische Onkologie
Universitätsspital Basel
Spitalstraße 26, CH–4031 Basel

Dr. C. Zorn
Urologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München