



## Fokale Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland

**Die fokale Therapie (FT) soll eine Alternative zu den etablierten Therapieformen wie der radikalen Prostatektomie (RP) und perkutanen Radiatio, aber auch zur aktiven Überwachung (AS) bei Männern mit lokalisiertem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (PCa) darstellen. Ziel der FT ist das Erreichen der bestmöglichen onkologischen Sicherheit unter Erhaltung der Organfunktion und Reduktion der Nebenwirkungen.**

Mit 25,4 % ist das PCa die häufigste diagnostizierte Tumorentität des Mannes. In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 63.710 Männer neu an dieser Tumorerkrankung. Laut einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts (RKI) werden im Jahr 2016 66.900 Männer neu an einem PCa erkranken [1]. Somit zeigt sich eine steigende Tendenz der jährlichen Neuerkrankungen. Durch das weitverbreitete PSA (prostataspezifisches Antigen)-Screening zeigte sich in den letzten Jahren eine veränderte Stadienverteilung der neu diagnostizierten PCa hin zu einer Zunahme der Inzidenz von Niedrig-Risiko-Prostatakarzinomen. Somit wird in der Mehrzahl der Fälle (46 %) das PCa in einem organbegrenzten Stadium gemäß der Einteilung nach D'Amico diagnostiziert [2, 3].

Aktuell werden bei einem lokal begrenzten Niedrig-Risiko-PCa von den deutschen S3-Leitlinien sowie den EAU-Guidelines folgende Therapieoptionen empfohlen: radikale Prostatektomie (RP), perkutane Radiatio, Brachytherapie

oder eine aktive Überwachung („Active Surveillance“, AS, [4]). Hieraus ergibt sich die Diskussion der Übertherapie durch eine RP oder eine Radiatio auf der einen und der Untertherapie durch eine AS auf der anderen Seite. So konnte die PIVOT-Studie („The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial“) keinen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten nach RP bei einem Niedrig-Risiko-PCa im Vergleich zu Patienten unter AS zeigen [5].

### » Das PCa ist die häufigste diagnostizierte Tumorentität des Mannes

Die Rate an Übertherapien des lokal begrenzten PCa wird weltweit auf etwa 30 % geschätzt. Vor diesem Hintergrund gewinnt die FT des PCa einen immer höheren Stellenwert. Sie könnte sich dazu eignen, die Lücke zwischen einer evtl. Überbeziehungsweise Untertherapie des lokal begrenzten PCa zu schließen.

Ziel der FT ist eine gezielte Ausschaltung eines Tumorherdes innerhalb der Prostata; dabei steht der Organerhalt und die Reduktion der Nebenwirkungen, die mit einer radikalen Therapie der Prostata assoziiert wären, im Vordergrund. Die Nebenwirkungsrate der RP ist hoch und wird auf 30–70 % im Hinblick auf eine erektile Dysfunktion sowie auf eine 5–10 % Inkontinenzrate beziffert [6]. Ein Risiko der AS auf der anderen Seite kann jedoch das Risiko der Tumorprogression darstellen. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass etwa 25–30 % der Pa-

tienten unter AS, die später radikal prostatektomiert wurden, histopathologisch eine Progression zu einem PCa mittleren Risikos aufwiesen (sog. „Upstaging“ und „Upgrading“, [7]). Zusätzlich bricht ein nicht unerheblicher Teil der Patienten die AS wegen einer nicht tolerablen psychosozialen Belastung frühzeitig ab. Klotz et al. [8] konnten 2013 zeigen, dass aus diesem Grund 12 % der Patienten unter AS nach einem relativ kurzen Zeitintervall eine definitive Therapie anstreben. Der Wunsch nach einer organerhaltenden Behandlung des PCa ist hoch. Die FT soll daher das vorhandene Therapiespektrum erweitern und eine Brücke zwischen den radikalen Therapieoptionen und der AS bilden.

### Probleme einer fokalen Therapie

#### Multifokales Auftreten des PCa und Indextumorhypothese

Das PCa tritt in 50–80 % der Fälle multifokal auf [9]. Die einzelnen Läsionen innerhalb der Prostata können unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen. Die Indextumorhypothese geht davon aus, dass nur ein Tumorherd das Potenzial zur Metastasierung aufweist [10, 11]. Gemäß dieser Hypothese erscheint eine Therapie des Tumorherdes mit dem größten Volumen und dem höchsten Grading ausreichend. Hierbei wird angenommen, dass kleine Tumorherde mit einem Gleason-Score von 6 nur ein sehr geringes Metastasierungspotenzial aufweisen und keine

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Studienübersicht zur FT

| Art der FT                | Akronym             | Leitung       | Koordination          | Status                   |
|---------------------------|---------------------|---------------|-----------------------|--------------------------|
| Fokale HIFU               | HEMI (AUO AP 68/11) | Ganzer        | Universität Leipzig   | Auswertung, weiter offen |
| Hochfokale HIFU           | Pro Focus           | Schostak      | Universität Magdeburg | Offen                    |
| Hochfokale HIFU           | FOXPRO              | Michel        | Universität Mannheim  | Offen                    |
| Fokale Salvage HIFU       | SALFO               | Schostak      | Universität Magdeburg | In Vorbereitung          |
| Photodynamische Therapie  | TOOKAD PCM 301      | Emberton      | STEBA                 | Geschlossen              |
| Fokale IRE                | HEMI Nanoknife      | Emberton      | London                | Geschlossen              |
| Fokale IRE                | HEMI IRE            | De la Rosette | Amsterdam             | Geschlossen              |
| Fokale LDR-Brachytherapie | NN                  | Machtens      | Bergisch-Gladbach     | In Vorbereitung          |

Auswirkung auf den Krankheitsverlauf zeigen. Als klinisch nicht signifikante Tumoren gelten Herde mit einem Gleason-Score von 6 und einem Volumen < 0,5 ml [12]. Diese Hypothese wurde in einer Studie der Arbeitsgruppe um Mark Emberton aus London untersucht, in der nur die Indextumoraläsion fokal mittels hochintensivierten fokussierten Ultraschallwellen (HIFU) therapiert wurde. In 85,7 % konnte nach 12 Monaten kein Tumor mehr nachgewiesen werden [13]. Das multifokale Auftreten des PCa galt lange als Kontraindikation für eine FT. Unter Berücksichtigung der Indextumorhypothese erscheint somit auch eine FT multifokal auftretender PCa möglich.

### Monoklonaler Ursprung der Metastasen

Trotz des multifokalen Auftretens des PCa scheinen Metastasen gleiche genetische Alterationen aufzuweisen [10, 11]. Haffner et al. [11] charakterisierten anhand der Genomsequenzierung eines Patienten mit PCa den zellulären Ursprung der Metastasierung. Überraschenderweise zeigte sich hierbei, dass die zum Tode führende Metastasierung hauptsächlich von einem kleinen niedrigmalignen Tumorherd in der Prostata ausging und nicht – wie vermutet – von einem großen „High-grade-Tumorherd“. Dies legt die Vermutung nahe, dass trotz des multifokalen Auftretens und der Inhomogenität der Differenzierung die tödlichen metastatischen Zellen

monoklonalen Ursprungs sind. Ebenso konnte auf den für die Metastasierung verantwortlichen Zellen eine Mutation der Tumorsuppressorgene PTEN und TP53 nachgewiesen werden, welche mit einem aggressiven Wachstum assoziiert sind [14–16]. Cooper et al. [17] beschrieben somatische Mutationen auf Zellen in normalem Prostatagewebe, die prinzipiell karzinogen sind. Die molekulargenetische Untersuchung wird in Zukunft bei der Prognose des PCa eine immer größere Rolle spielen.

### Rolle der multiparametrischen MRT

Ein grundlegendes Problem der FT ist die diagnostische Sicherheit und ihre Reproduzierbarkeit. Durch den Einsatz der multiparametrischen MRT (mp-MRT) der Prostata hat sich die Detektionsrate des PCa deutlich verbessert [18]. Somit werden insbesondere Hochrisikotumoren mit einer höheren Treffsicherheit detektiert, kleine niedrigmaligne Herde jedoch häufig übersehen [19, 20].

In der Studie von Siddiqui et al. [21] wurden 1003 Patienten zunächst einer Fusionsbiopsie unterzogen und anschließend 4–8 Wochen später erneut transrektal randomisiert biopsiert. Hierbei konnten durch die MRT-gestützte Biopsie 30 % mehr High-risk-Tumoren und 17 % weniger Low-risk-Tumoren im Vergleich zur alleinigen konventionellen 12fach-Biopsie diagnostiziert werden. Eine Alternative zur elastischen Fusi-

on stellt die sog. kognitive Fusion dar, bei der der Untersucher gedanklich die MRT-Bilder mit den Live-Ultraschallbildern übereinander legt. Dies scheint die einfachste Möglichkeit darzustellen, das zusätzliche Wissen aus den MRT-Bildern in den klinischen Alltag zu integrieren. Die kognitive Fusion erreicht mit einer 50 % geringeren Detektionsrate jedoch nicht die Treffsicherheit einer technischen Fusion [22].

### » Durch die mp-MRT verbessert sich die Detektionsrate des PCa

Ein Problem der diagnostischen Sicherheit der multiparametrischen MRT ist die standardisierte Beurteilung suspekter Herde in der Prostata. Durch die Einführung einer 5-Punkte-Likert-Skala („Prostate Imaging, Reporting and Data System“, PI-RADS) hat sich die Befundung der Prostata-MRT deutlich verbessert. Jede suspekte Läsion wird einem Score zugeordnet, der zwischen 1 und 5 liegen kann und die Wahrscheinlichkeit eines klinisch signifikanten PCa vorher sagt: 1 = höchst unwahrscheinlich; 2 = unwahrscheinlich; 3 = keine sichere Zuordnung möglich; 4 = wahrscheinlich; 5 = höchst wahrscheinlich. Diese Einteilung wird stetig überarbeitet. Eine zweite Version wurde kürzlich vorgestellt [23]. Um auch in Zukunft die diagnostische Sicherheit der mp-MRT der Prostata zu verbessern, ist eine enge Kooperation von Urologen und Radiologen essentiell.

### Therapieoptionen einer fokalen Therapie

Aktuell werden mehrere Verfahren zur organerhaltenden Therapie des PCa in Studien untersucht. Die FT mittels HIFU ist aktuell die am längsten und besten evaluierte Methode. Andere Verfahren wie die photodynamische vaskuläre Therapie der Prostata (VTP), die Kryotherapie oder die irreversible Elektroporation (IRE) befinden sich gerade in Untersuchung. Die LDR-Brachytherapie gewinnt im Rahmen der FT wieder an Stellenwert. In **Tab. 1** finden Sie eine Übersicht der aktuellen Studien zur FT. Im Folgenden wird auf die jeweiligen Behandlungsme-

thoden genauer eingegangen. Ziel all dieser Verfahren ist die Behandlung des tumortragenden Anteils der Prostata unter Erhaltung der Organfunktion.

### Hochintensivierte fokussierte Ultraschallwellen

Die Therapie mittels HIFU wird bereits seit über 20 Jahren zur Behandlung von Erkrankungen der Prostata eingesetzt. Die Destruktion von Tumorgewebe beruht dabei auf thermischen und mechanischen Effekten. Die thermische Tumorablation erfolgt durch Absorption des Ultraschalls durch das Gewebe (Erwärmung bis zu 100 °C). Der mechanische Effekt der HIFU-Therapie ist bedingt durch den Unterdruck, der durch die Schallwellen entsteht und so zur Ausbildung einer Kavitation führt. Durch die Kombination beider Effekte entstehen Koagulationsnekrosen. Aktuell gibt es zwei Firmen, die HIFU-Geräte zur Therapie des PCa anbieten: zum einen die Firma Sonacare Medical mit dem Gerät Sonablate sowie die Geräte Ablatherm und Focal One der Firma EDAP TMS.

Durch die technische Weiterentwicklung ist mit dem neuen Gerät Focal One (CE Zertifizierung 2013) eine gezielte Tumorauswahl des tumortragenden Teils der Prostata und nicht (wie bisher) nur eine Hemiablation eines Prostataseitenlappens möglich. Die Therapieplanung und Lokalisation des Karzinomherdes erfolgt durch Echtzeitfusion von MRT- und TRUS-Bildern. Es erfolgt eine automatische Berechnung der Energiedosis sowie des Abstandes zur Urethra und zum Rektum. Über Bewegungsdetektoren wird eine ständige Lagekontrolle durchgeführt. Im Anschluss an die Therapie ist eine Erfolgskontrolle mittels Kontrastmittelsonographie möglich (Abb. 1). Damit kann eine Nachbehandlung unmittelbar in gleicher Sitzung durchgeführt werden.

Die bisherigen Studienergebnisse beziehen sich überwiegend auf eine Hemiablation der Prostata. Diesbezüglich wurden in den letzten Jahren erste Studienergebnisse mit einem ausreichend langen Nachsorgeintervall bis zu 14 Jahren publiziert [24–26]. Ganzer et al. [25] untersuchten eine Serie von 538 Patienten mit einem mittleren Nachsorgeintervall

Urologe 2016 · 55:584–592 DOI 10.1007/s00120-016-0104-7  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M. Apfelbeck · A. Herlemann · C. G. Stief · C. Gratzke

## Fokale Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Durch das weit verbreitete PSA (prostata-spezifisches Antigen)-Screening wird das PCa zunehmend in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert.

**Methode.** Traditionell beinhalten definitive Therapieoptionen für das organbegrenzte PCa die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie sowie die Brachytherapie. Hierbei sind jedoch therapiebedingte Nebenwirkungen wie Inkontinenz oder erektile Dysfunktion nicht selten. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen als alternative Therapieoption die aktive Überwachung (Active Surveillance, AS) beim Niedrig-Risiko-PCa. Teilresektionen unter Erhalt des Organs werden bereits standardmäßig in anderen Organsystemen durchgeführt, wie z. B. im Bereich der Brustchirurgie beim Mammakarzinom. Die fokale Therapie (FT) beim PCa soll die Lücke

zwischen den radikalen Therapieoptionen und der AS schließen und gleichzeitig die Nebenwirkungen reduzieren.

**Ziel.** In diesem Artikel werden die aktuell zur FT angebotenen Therapieoptionen beleuchtet, insbesondere bezüglich ihrer Einschränkungen und Zukunftsperspektiven. Aktuell sind verschiedene Therapieoptionen zur FT beim PCa verfügbar. Diese finden jedoch noch im Rahmen klinischer Studien Anwendung und sind für eine routinemäßige Therapie noch nicht zugelassen. Erste Ergebnisse scheinen einen klinischen Benefit der FT zu belegen, die Ergebnisse der laufenden Studien stehen jedoch weitestgehend aus.

### Schlüsselwörter

Magnetresonanztomographie, multiparametrische · Index tumorhypothese · Antigen, prostataspezifisches · Überwachung, aktive · Organerhaltende Therapie

## Focal therapy of prostate cancer in Germany

### Abstract

**Background.** Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men, which is increasingly diagnosed at a localized stage due to the widespread use of PSA (prostate-specific antigen)-screening.

**Method.** Traditionally, definite treatment options for PCa include radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or brachytherapy. However, treatment-related side effects such as urinary incontinence and erectile dysfunction are common. Alternatively, national and international guidelines recommend active surveillance (AS) as a treatment option for low-risk PCa. Organ-preserving surgery is commonly used in other organs, such as organ-conserving surgery for breast cancer. Focal therapy (FT) for PCa may close the gap between radical

treatment options and active surveillance while reducing side effects.

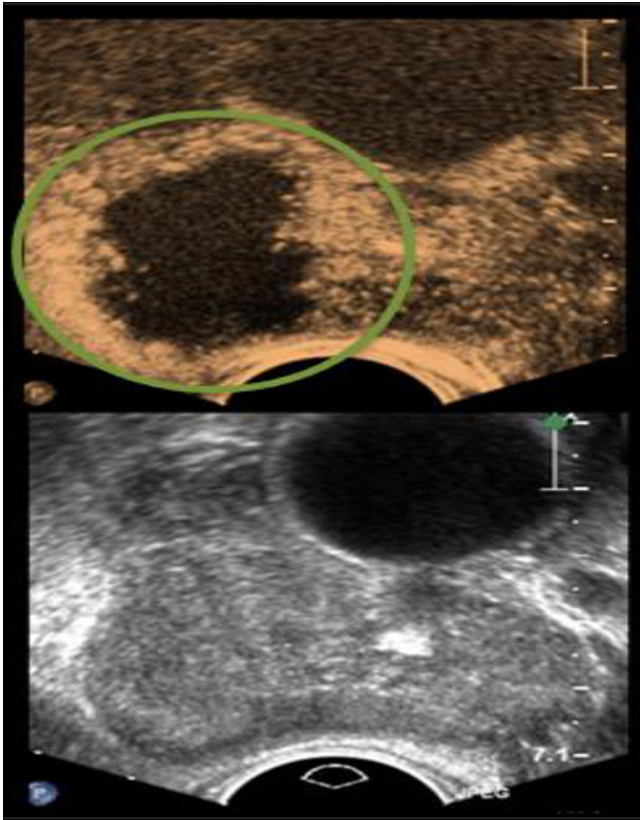
**Aim.** This article highlights the current therapy options for FT in Germany including their limitations and perspectives. Currently, different therapy options are available for FT in PCa. However, the use of FT is still embedded in clinical trials and has not been approved for routine use yet. Initial results seem to be promising, but most studies are currently enrolling or have not been published yet.

### Keywords

Multiparametric magnetic resonance imaging · Index tumour hypothesis · Prostate-specific antigen · Surveillance, active · Organ-preserving surgery

von 8,1 Jahren. Hierbei lag das tumorspezifische Überleben für Low-risk-Tumoren bei 100 % und für Intermediate-risk-Tumoren bei 96,2 %. Dies deckt sich mit den Ergebnissen nach perkutaner Strahlentherapie [27]. Im Falle eines Lokalrezidivs kann die HIFU-Therapie wiederholt werden. Inwiefern es sich

hierbei um ein Rezidiv- bzw. einen Residualtumor handelt bleibt jedoch unklar. Die betroffenen Patienten müssten formell als „Therapieversager“ gelten. Nach aktuellem Stand gelten die Patienten nach HIFU-Therapie als Therapieversager, die eine weitere PCa-Therapie nach HIFU erhalten haben. Ganzer et al. [25] er-



**Abb. 1** ◀ Erfolgskontrolle mittels Kontrastmittelsonographie: Das obere Bild zeigt eine Kontrastmittelauslöschung des nicht mehr durchbluteten Areals der Prostata. (Mit freundl. Genehmigung der Firma EDAP TMS)

mittelten eine Rethierapierate von 13,1 % für Patienten mit einem Niedrig-Risiko-Profil. Schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. perioperative Sterblichkeit, Lungenembolie) wurden nach einer Therapie mittels HIFU im Gegensatz zur RP bisher nicht beschrieben. Gute Ergebnisse konnte die oben beschriebene Arbeitsgruppe aus London erzielen. Hier hatten nach 12 Monaten 95 % der Patienten eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion und 80 % der Patienten waren kontinent [28]. Durch die verbesserte Technik konnten zusätzlich die Zielgenauigkeit, Treffsicherheit und Gewebeschonung erhöht werden. Erste Ergebnisse zu hochfokalen Therapien mit dem Gerät Focal One sind in diesem Jahr zu erwarten.

### Vaskulär photodynamische Therapie der Prostata

Ziel ist die Hemiablation des tumortragenden Seitenlappens der Prostata. Durch i.v.-Injektion eines photoaktiven Stoffes (Padeliporfin, Handelsname: **TOOKAD® Soluble**), der durch Laserfasern aktiviert wird, wird über die Freisetzung von Sauerstoffradikalen eine

Nekrose des Gewebes erwirkt. Die Laserfasern werden perineal über ein Template in die Prostata eingeführt. Durch eine präoperative MRT der Prostata und mit Hilfe einer speziellen Software (**TOOGUIDE TRUS®**) erfolgt die korrekte Positionierung der Laserfasern in die Prostata unter Schonung der Harnröhre, der Prostatakapsel und des Rektums. Während der Behandlung wird über eine Dauer von 10 min die **TOOKAD® Soluble-Lösung** i.v. appliziert. Anschließend erfolgt eine über 22 min dauernde Aktivierung der Laserfasern mit 753 nm, eine Energieapplikation von 150 mW/cm sowie einer Lichtenergieapplikation von 200 J/cm. 7 Tage nach der Hemiablation eines Seitenlappens wird eine mp-MRT zur Überprüfung des Therapieerfolgs durchgeführt. Die Phase-II-Studie diente vornehmlich der Ermittlung der Lichtintensität und der Wirkstoffdosis. In 3 Phase-II-Studien konnte 6 Monate nach durchgeführter VTP-Therapie in 80,6 % der Patienten (n = 67) bei einem Lichtintensitätsindex  $\geq 1$  in der Prostatastanzbiopsie kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich im postinterventionellen MRT 7 Tage nach

der VTP-Behandlung eine suffiziente Nekrose des behandelten Seitenlappens der Prostata von durchschnittlich 86,3 % ([29], **Abb. 2**).

Die häufigsten Nebenwirkungen beinhalteten dysurische Beschwerden (33,3 %), erektile Dysfunktion (16,2 %), perineale Schmerzen (15,4 %), Hämaturie (13,7 %), Harnverhalt (11,1 %) und Pollakisurie (9,4 %). Im Rahmen der Miktions zeigte sich zunächst eine geringgradige Verschlechterung der obstructiven Miktionsymptomatik, die sich nach 6 Monaten wieder besserte. In Bezug auf den Ausgangswert verschlechterte sich die erektile Funktion nur geringfügig [29].

Die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie wurden erstmalig auf dem europäischen Urologenkongress in München (EAU) vorgestellt. Hierbei wurde die aktive Überwachung bei 200 Patienten mit einer gleich großen Kohorte nach **TOOKAD-VTP-Therapie** untersucht. Nach 24 Monaten zeigte sich eine geringere Progressionsrate bei geringerem Bedarf an radikaler Therapie in der Gruppe der fokaler therapierten Patienten im Vergleich zur AS-Gruppe. Die Nebenwirkungsrate war ebenfalls gering. Allerdings war die Progressionsrate in der Kontrollgruppe höher als in vergangenen Studien. Genauere Erkenntnisse können erst nach Publikation der genauen Daten gezogen werden.

### LDR-Brachytherapie

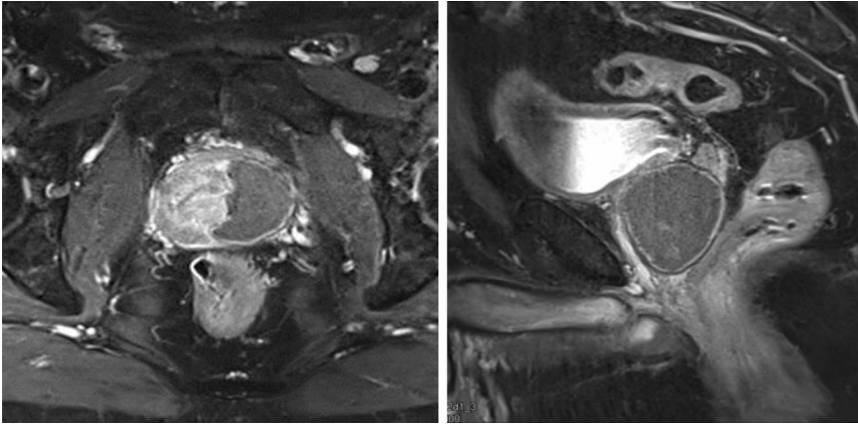
Die LDR-Brachytherapie als Ganzdrüsentherapie ist neben der RP, der perkutanen Radiatio und der AS eine von den internationalen und deutschen S3-Leitlinien empfohlene Therapie des Niedrig-Risiko-PCa. Hierbei handelt es sich um eine Empfehlung des Evidenzgrades 2+. Bisher wurde die Brachytherapie jedoch noch in keiner kontrollierten randomisierten Studie mit den genannten alternativen Therapieoptionen untersucht.

Bei der LDR-Brachytherapie werden sog. Seeds (umschlossene radioaktive Stoffe) in die Prostata eingebracht. Diese geben ihre Strahlung über einen langen Zeitrahmen ab, um eine hohe Strahlendosis in der Prostata zu erreichen. Die Seeds bestehen aus Titan und enthalten Jod-125 als Strahlenquelle. Die

Hier steht eine Anzeige.







**Abb. 2** ▲ MRT 7 Tage nach Hemiablation linker Prostataseitenlappen, Axial- und Sagittalschnitt, es zeigt sich ein vollständig destrukturierter linker Seitenlappen nach Hemiablation bei vollständig erhaltener Prostatakapsel. (Aus [40])

Planung der Positionierung der Seeds erfolgt intraoperativ mit Hilfe einer computergestützten Dosisberechnung. Nach 4–6 Wochen wird ein erneutes Planungs-CT zur Qualitätskontrolle durchgeführt und es erfolgt in Abhängigkeit davon ggf. eine weitere Seedimplantation. Im Rahmen einer FT werden die Seeds ausschließlich innerhalb des Tumorareals platziert.

### » Die LDR-Brachytherapie eignet sich zur FT des PCa

Zur Planung der Platzierung der Seeds wird aktuell eine templategesteuerte perineale Prostatastanziopsie gefordert. Im Zuge der Weiterentwicklung der mp-MRT wird dessen Rolle zunehmend in den Hintergrund geraten. Bisher gibt es kaum Daten zur fokalen Brachytherapie. Cosset et al. [30] haben insgesamt 21 Patienten fokal therapiert. Im Rahmen dieser Studie zeigten sich postoperativ sehr gute funktionelle Ergebnisse. Im Vergleich zum funktionellen Outcome einer Ganzdrüsentherapie zeigten sich bei der fokalen Brachytherapie bessere Ergebnisse bezüglich der erektilen Funktion bei identischen Ergebnissen hinsichtlich der Miktion.

Die LDR-Brachytherapie eignet sich somit technisch sehr gut zur FT des PCa. Es gibt bereits viele Zentren, die eine LDR-Brachytherapie als Ganzdrüsentherapie durchführen, somit würde das Erlernen einer neuen Methode entfallen.

Aktuell fehlen jedoch ausreichende Daten bezüglich der Langzeittoxizität (z. B. Langzeitstrahlenschäden) sowie der onkologischen Ergebnisse.

### Kryotherapie

Die ersten Behandlungen eines PCa mittels Kryotherapie wurden in den 1960er und 1970er Jahren in Deutschland durchgeführt. Hierbei wurde vornehmlich flüssiger Stickstoff als Quelle verwendet. Der Applikationsweg sowie das Kryogen haben sich über die Jahre stark verändert. Aktuell wird die Kryotherapie mit Argongas durchgeführt. Argongas zeichnet sich durch seine gute Steuerbarkeit aus aufgrund der direkt proportionalen Kühlwirkung zur Menge des verwendeten Gases. Die Applikation der Nadeln erfolgt über ein perineales Template. Der Schutz der Harnröhre, des Sphinkters und des Rektums erfolgt mit speziellen Wärmekathetern. Eine Destruktion im Sinne einer Koagulationsnekrose wird durch Temperaturen bis zu  $-50^{\circ}\text{C}$  erreicht. Insgesamt werden 2 Gefrierzyklen von jeweils 5–10 min durchgeführt. Der Therapieerfolg ist maßgeblich auch von der Therapiedauer abhängig. Diesbezüglich gibt es aktuell jedoch keine ausreichenden Empfehlungen. Die Kryotherapie spielt derzeit in Deutschland zur Therapie des PCa eine untergeordnete Rolle und hat in den Leitlinien zur Therapie des PCa auch keinen Stellenwert, während sie in den USA den 4. Platz der angewendeten Verfahren zur Primärtherapie des PCa einnimmt.

In den letzten Jahren wurden einige Studien zur fokalen Kryotherapie veröffentlicht. Bei den meisten dieser Studien handelt es sich jedoch um retrospektive Serien mit einer geringen Fallzahl. Die bisherigen funktionellen Ergebnisse zeigen gute Kontinenzraten zwischen 95 und 100 %, während die Potenzraten zwischen 58 und 90 % beschrieben werden. Die bisherigen onkologischen Ergebnisse zeigen eine große Spannweite mit Tumornachweis zwischen 3,7 und 45 % in den Kontrollbiopsien [31–35]. Weitere Studien befinden sich in der Durchführung und Planung und werden über den weiteren Stellenwert der Kryotherapie zur fokalen Tumorthherapie des PCa entscheiden.

### Irreversible Elektroporation der Prostata

Die irreversible Elektroporation (IRE) stellt ein seit 2007 verfügbares neues System zur Gewebeablation dar. Dieses Verfahren wird bereits seit mehreren Jahrzehnten zur Lebensmittelsterilisation verwendet. Postuliert wird eine Zellapoptose durch eine Desintegration der Zellmembran mit unkontrolliertem Ioneneinstrom in die Zelle. Dies wird durch eine repetitive Applikation von Starkstromimpulsen herbeigeführt. Bisher konnte keine Wärmeentstehung im Rahmen der Therapie nachgewiesen werden [36]. Daraus ergibt sich ein scheinbarer klinischer Effekt der besseren Eingrenzung des Wirkradius im Gegensatz zu den thermoablativen Verfahren [37, 38].

Aktuell ist nur das NanoKnife®-System zur klinischen Anwendung zugelassen. Valerio et al. [39] untersuchten in zwei Zentren die Nebenwirkungen und funktionellen Ergebnisse von Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine FT mittels IRE erhielten. Insgesamt wurden 34 Patienten eingeschlossen. Bei 6 Patienten (17 %) zeigte sich 6 Monate postinterventionell ein Residualtumor. Die funktionellen Ergebnisse hinsichtlich Kontinenz (100 %) und Potenz (95 %) waren nahezu unverändert zum Ausgangswert. Allerdings gibt es aktuell keine ausreichende Studienlage, die die Effektivität einer FT mittels IRE belegt. Zudem ist die genaue Wirkweise von

IRE noch nicht vollständig erforscht. Vielmehr handelt es sich hierbei um eine experimentelle, noch nicht ausge-reifte Form der ablativen Therapie zur Behandlung des PCa. Die vorhandenen Studien umfassen ein zu kleines und meist zu heterogenes Patientenkollektiv mit einem geringen Nachsorgeintervall.

## Schlussfolgerung

Ein großes Problem der FT stellt die De-finition des Therapieerfolges und -ver-sagens dar. Häufig werden in der MRT und auch in der Prostatabiopsie Tumoren nicht erkannt. Dies stellt ein nicht uner-hebliches Problem in der präoperativen Diagnostik, als auch in der postoperativen Kontrolle dar. Ob es sich bei einem erneuten Tumornachweis in der MRT im Behandlungsgebiet um einen Residual-tumor oder ein Tumorrezidiv handelt, ist oft nicht mit Sicherheit festzustellen. Ebenso ist die Bewertung des PSA-Ver-laufs nach einer FT unklar. Gewöhnlich angewandte Kriterien zur Evaluation des PSA-Verlaufs wie sie nach einer Ganz-drüsenbehandlung angewendet werden – nach ASTRO-, Phoenix- oder Stuttgart-Kriterien – sind für die FT nur bedingt anwendbar, da das nicht therapierte Pro-statagewebe konstant PSA produzieren wird. Ahmed et al. zeigten einen Abfall des PSA-Wertes von bis zu 80 % nach 3 Monaten. Dieser pendelte sich nach 12 Monaten auf einen Wert ein [28].

## » Die FT sollte nicht anhand des PSA-Wertes beurteilt werden

Der aktuelle Konsens ist, dass der Thera-pieerfolg einer FT nicht anhand des PSA-Wertes beurteilt werden sollte. Studien, die eine FT mit den etablierten Verfahren der RP und der perkutane Radiatio ver-gleichen, fehlen derzeit. Erste Ergebnisse im Vergleich zur AS zeigen, dass eine FT einer AS möglicherweise überlegen sein könnte. Ergebnisse der aktuell laufenden Studien zur FT beim PCa werden über die Weiterentwicklung und den Ausbau des Stellenwertes der FT entscheiden.

## Fazit für die Praxis

- Der Patientenwunsch nach einer organerhaltenden Therapie des Prostatakarzinoms mit einer geringeren Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den definitiven Therapieoptionen wie der radikalen Prostatektomie ist groß.
- Die fokale Therapie kann eine zu-kunftsweisende Therapieoption des organbegrenzten Prostatakarzi-noms darstellen. Aufgrund der noch geringen Datenlage sollte diese der-zeit nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden.

## Korrespondenzadresse



### M. Apfelbeck

Urologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland maria.apfelbeck@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Apfelbeck, A. Herlemann, C. G. Stief und C. Gratzke geben an, dass kein Inter-essenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Robert Koch Institut from [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html) Zugegriffen: 10.3.2016
2. Cooperberg MR et al (2008) High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. *World J Urol* 26(3):211–218
3. Cooperberg MR et al (2007) Contemporary trends in low-risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 178(3 Pt):S14–S19
4. Heidenreich A et al (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 65(1):124–137
5. Wilt TJ et al (2012) Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 367(3):203–213
6. Parker WR, Montgomery JS, Wood DP Jr. (2009) Quality of life outcomes following treatment for

localized prostate cancer: is there a clear winner? *Curr Opin Urol* 19(3):303–308

7. Trock BJ et al (2010) Surgical outcomes and implications for cure in active surveillance patients who undergo delayed radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 28(15\_suppl):4506 (Meeting Abstracts)
8. Klotz L (2013) Active surveillance, quality of life, and cancer-related anxiety. *Eur Urol* 64(1):37–39
9. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG (2007) Preoperative Prediction of Multifocal Prostate Cancer and Application of Focal Therapy: Review. *Urology* 70(6):S3–S8
10. Liu W et al (2009) Copy number analysis indicates Monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 15(5):559–565
11. Haffner MC et al (2013) Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 123(11):4918–4922
12. Ahmed HU et al (2012) Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol* 13(11):e509–e517
13. Ahmed HU et al (2015) Focal ablation targeted to the index lesion in Multifocal Localised prostate cancer: a prospective development study. *Eur Urol* 68(6):927–936
14. Markert EK et al (2011) Molecular classification of prostate cancer using curated expression signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(52):21276–21281
15. Chen Z et al (2005) Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature* 436(7051):725–730
16. Lotan TL et al (2011) PTEN protein loss by Immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 17(20):6563–6573
17. Cooper CS et al (2015) Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nat Genet* 47(4):367–372
18. Siddiqui MM et al (2013) Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 64(5):713–719
19. Bratan F et al (2013) Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 23(7):2019–2029
20. Isebaert S et al (2013) Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 37(6):1392–1401
21. Siddiqui MM et al (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4):390–397
22. Cool DW et al (2014) Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 204(1):83–91
23. Weinreb JC et al (2016) PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 69(1):p:16–40
24. Crouzet S et al (2014) Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 65(5):907–914
25. Ganzer R et al (2013) Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 112(3):322–329



26. Blana A et al (2008) First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 53(6):1194–1201
27. Zelefsky MJ et al (2010) Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: A comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 28(9):1508–1513
28. Ahmed HU et al (2011) Focal therapy for localized prostate cancer: A phase I/II trial. *J Urol* 185(4):1246–1255
29. Azzouzi AR et al (2015) TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. *World J Urol* 33(7):945–953
30. Cosset JM et al (2013) Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. *Brachytherapy* 12(4):331–337
31. Ward JF, Jones JS (2012) Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 109(11):1648–1654
32. Barret E et al (2013) Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 63(4):618–622
33. Truesdale MD et al (2010) An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: recommendations for follow up. *Cancer J* 16(5):544–549
34. Ellis DS, Manny TB Jr., Rewcastle JC (2007) Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 70(6 Suppl):9–15
35. Onik G et al (2008) The “male lumpectomy”: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol* 26(5):500–505
36. Gemert MJC van et al (2015) Irreversible electroporation: Just another form of thermal therapy? *Prostate* 75(3):332–335
37. Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B (2005) Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 33(2):223–231
38. Kosiek O et al (2012) Irreversible electroporation – a new kid on the block? *Radiologe* 52(1):38–43
39. Valerio M et al (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17(4):343–347
40. Roosen et al (2014) Fokale Therapie des Prostatakarzinoms in Deutschland-Status 2014. *Urologe* 53:1040–1045. doi:10.1007/s00120-014-3532-2

Martin Schostak, Andreas Blana  
**Alternative operative Therapieoptionen in der Uroonkologie**

Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag  
 2016, 141 S., (ISBN 978-3-662-44419-1),  
 99.00 EUR



Hier werden die aktuellen und wichtigsten alternativen Verfahren zur Behandlung von Prostatakarzinom, Nierenkarzinom und Urothelkarzinom

ausführlich und anschaulich dargestellt. Einen wesentlichen Anteil des Buches nehmen alternative Verfahren beim Prostatakarzinom ein. Hier werden überaus gründlich die technischen Grundlagen der verschiedenen Verfahren, wie HIFU, Kryotherapie, photodynamische Therapie oder Brachytherapie erläutert und mit sehr gutem Bildmaterial untermauert. Diagnostische Voraussetzungen werden dargestellt, das therapeutische Prinzip dann erläutert und anschließend Beispiele der klinischen Anwendung und erste Ergebnisse eindrücklich dargelegt. Eine ähnliche, didaktisch überaus geschickte Wissensvermittlung erfolgt beim Nierenzellkarzinom mit der Beschreibung lokal destruierender Verfahren, wie der Radiofrequenzablation oder der interstitiellen HDR-Brachytherapie, der irreversiblen Elektroporation sowie der laparoskopisch applizierten Thermoablation mittels Radiofrequenzablation oder hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU). Zur alternativen Behandlung beim Urothelkarzinom wird detailliert und unter verschiedenen Aspekten auf die Harnblasenteilresektion und die Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom eingegangen; beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom wird die Thermochemotherapie umfassend dargelegt. Zusammenfassend haben die Autoren hier ein überaus gelungenes, praktisch orientiertes Buch über alternativ, operative Therapien in der Uroonkologie vorgelegt, dass die ganz aktuellen Entwicklungen beschreibt und erste Ergebnisse dokumentiert und gründlich durchleuchtet.

Dieses Buch sollte von jeder Urologin und jedem Urologen, die etwas über den Tellerand der Standardtherapie herausblicken wollen, gelesen werden.

*Prof. Dr. Christian Stief,  
 Prof. Dr. Herbert Rübben*