

Urologe 2018 · 57:1490–1493
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0805-1>
 Online publiziert: 26. Oktober 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



D. Wilborn · S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Möglichkeiten der Kryotherapie beim Prostatakarzinom

Primäre Kryotherapie (Kältetherapie) für das lokale oder lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom

Originalpublikation

Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P (2018) Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 30(5):CD005010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005010.pub3>

Hintergrund. Traditionell sind radikale Prostatektomie und Strahlentherapie mit oder ohne Androgendeprivationstherapie die Hauptbehandlungsoptionen für Männer mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Kryotherapie ist eine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Behandlung von Prostatakarzinomen, bei der entweder die gesamte Prostata (die gesamte Drüse) oder nur der Tumor (fokale Therapie) durch Kälte zerstört wird. Es ist jedoch unklar, wie wirksam dieses Vorgehen im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen ist.

Ziele. Ziel dieses Reviews ist die Beurteilung der Wirksamkeit der Kryotherapie (gesamte Drüse oder fokal) im Vergleich zu anderen Interventionen für die primäre Behandlung von klinisch lokalisierten (cT1–T2) oder lokal fortgeschrittenen (cT3) nichtmetastasierten Prostatakarzinomen.

Wir haben einen Cochrane Review aktualisiert, indem wir eine umfassende

Literatursuche in mehreren Datenbanken (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), in klinischen Studienregistern (ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]) und einer Quelle für graue Literatur bis zum 6. März 2018 durchgeführt haben.

Suchmethodik. Wir haben auch die Referenzlisten anderer relevanter Publikationen und Konferenzbeiträge durchsucht. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache gemacht.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte oder quasirandomisierte Studien ein, in denen Kryotherapie mit anderen Interventionen zur Primärbehandlung von Prostatakarzinomen verglichen wurde.

Datensammlung und Analyse. Zwei Reviewer screeneten unabhängig voneinander die Literatur, extrahierten Daten und bewerteten das Risiko für Bias.

Wir führten statistische Analysen unter Verwendung eines „Random-effects-Modells“ durch und interpretierten die Ergebnisse gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wir bewerteten die Qualität der Evidenz (QoE) nach dem GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse. Wir schlossen nur einen Vergleich, nämlich Kryotherapie der gesamten Drüse vs. perkutaner Strahlentherapie ein (zwei Studien, ins-

gesamt 307 randomisierte Patienten). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug etwa 70 Jahre. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der eingeschlossenen Studien lag zwischen 100 und 105 Monaten.

Primäre Endpunkte: Wir sind über die Wirksamkeit der Kryotherapie der gesamten Drüse im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Zeit bis zur prostatakrebspezifischen Mortalität unsicher; Hazard Ratio (HR) von 1,00 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,11 bis 9,45; 2 Studien, 293 Teilnehmer; sehr niedrige QoE); dies entspräche null Todesfälle weniger durch Prostatakarzinom pro 1000 Männer (95 %-KI 85 weniger bis 520 mehr).

Ebenso unsicher sind wir über den Effekt der lebensqualitätsbezogenen Blasen- und Darmfunktion nach 36 Monaten, gemessen mit dem UCLA-Prostate Cancer Index (0–100), bei dem höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln unter Berücksichtigung eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds (MD) von 8 bzw. 7 Punkten; mittlere Differenz (MD) von 4,4 (95 %-KI –6,5 bis 15,3) bzw. 4,0 (95 %-KI –73,96 bis 81,96; 1 Studie, 195 Teilnehmer; sehr niedrige QoE).

Wir sind uns auch über die sexualfunktionsbezogene Lebensqualität unter Einsatz eines minimalen klinisch relevanten Unterschieds von 8 Punkten unsicher; MD von –20,7 (95 %-KI –36,29 bis –5,11; 1 Studie, 195 Teilnehmer; sehr niedrige QoE). Außerdem

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

sind wir uns des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht sicher; relatives Risiko (RR): 0,91 (95 %-KI 0,47 bis 1,78; 2 Studien, 293 Teilnehmer; sehr niedrige QoE). Dies entspricht 10 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen weniger pro 1000 Männer (95 %-KI 58 weniger bis 86 mehr).

Sekundäre Endpunkte: Wir sind sehr unsicher über die Wirksamkeit der Kryotherapie bezüglich der Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (HR 0,99; 95 %-KI 0,05 bis 18,79; 2 Studien, 293 Teilnehmer; sehr niedrige QoE) und der Zeit bis zum biochemischen Versagen (HR 2,15; 95 %-KI 0,07 bis 62,12; 2 Studien, 293 Teilnehmer; sehr niedrige QoE).

Die Häufigkeit sekundärer Interventionen bei Behandlungsversagen und geringfügiger unerwünschter Ereignisse wurde in den Studien nicht berichtet oder die Daten konnten für die Analysen nicht verwendet werden.

Wir haben keine Studien gefunden, die die Kryotherapie der gesamten Drüse oder die fokale Kryotherapie mit anderen Behandlungsformen wie radikale Prostatektomie, aktive Überwachung, Beobachten und Abwarten („watchful waiting“) oder anderen Formen der Strahlentherapie verglichen haben.

Schlussfolgerung der Autoren. Basierend auf einer sehr niedrigen Qualität der Evidenz hat die Kryotherapie der gesamten Drüse im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie eine unklare Wirksamkeit bezüglich der onkologischen Endpunkte, der Lebensqualität und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Die Gründe für die Herabstufung der QoE waren schwerwiegende Limitationen im Studiendesign, Indirektheit der Ergebnisse aufgrund der Verwendung von niedrigeren Strahlendosen in der Vergleichsgruppe als derzeit empfohlen sowie schwerwiegende oder sehr schwerwiegende unzureichende Präzision der Ergebnisse.

Kommentar

Die Kryotherapie (Kryoablation, Kältherapie) ist ein minimal-invasives Ver-

fahren, welches Gefriertechniken nutzt, um den Zelltod durch Dehydration zu induzieren. Erstmals wurde es 1851 in der Behandlung von Brust- und Gebärmutterhalskrebs angewendet [1]. Seit den späten 1960er-Jahre wird die Kryotherapie auch zur Behandlung von urologischen Erkrankungen, wie der benignen Prostatahyperplasie und des Prostatakarzinoms, verwendet [8, 9].

In der Vergangenheit wurde die Kryotherapie hauptsächlich als Salvage-Therapieoption bei lokalem Versagen nach Strahlentherapie oder bei Männern eingesetzt, die für eine radikale Prostatektomie ungeeignet waren. Gegenwärtig kommt die Kryotherapie auch bei Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom als Erstbehandlung zur Anwendung [4].

Kryotherapie kann entweder auf die gesamte Prostata oder fokal angewendet werden. Bei der fokalen Therapie werden Bildgebungs- oder Biopsiebefunde genutzt, um die „Indexläsion“ zu bestimmen. Durch die fokale Therapie kann auch die Anzahl an unerwünschten Wirkungen verringert werden [5]. Frühkomplikationen der Kryotherapie sind Harnverhalt, Harnwegsinfektionen, Dammschmerzen und Schmerzen oder Schwellungen im äußeren Genitalbereich. Zu den Spätkomplikationen zählen erektile Dysfunktion, Harninkontinenz, rektourethrale Fistel, Harnröhrenstriktur und chronische Penis-/Skrotalschmerzen [5].

Trotz der unerwünschten Wirkungen bietet die Kryotherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie den Vorteil, dass sie minimal-invasiv ist. Daher steht sie zunehmend im Interesse der Patienten als auch der Kliniker bezüglich alternativer Therapieverfahren.

Im Jahr 2007 wurde das erste Cochrane Review zum Thema publiziert [7]. Shelley et al. verglichen darin die Kryotherapie gegen radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie oder aktive Überwachung bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom (Stadium T1 bis T3). Zu diesem Zeitpunkt lagen keine vergleichenden randomisierten Studien vor [7]. Die Evidenz beruhte lediglich auf acht Fallserien ($n = 1483$, Patienteneinschluss von

1990 bis 2002) mit schlechter Qualität der Evidenz, sowie einer nicht randomisierten vergleichenden retrospektiven Studie ($n = 76$ im Kryotherapiearm, $n = 83$ im radikalen Prostatektomiearm). Die Autoren schlussfolgerten anhand der verfügbaren Daten, dass Patienten bei Wunsch nach dieser Therapieoption auf die limitierte Datenlage hingewiesen werden müssen.

In 2018 wurde dieses Cochrane Review aktualisiert. Für die Patientengruppe Stadium T1–T3 (N0, M0) ohne vorherige Prostatakarzinomtherapie liegen mittlerweile zwei randomisierte Studien vor ($n = 307$, medianes Alter 70 Jahre; [2, 3]). Beide Studien stammen aus Kanada, rekrutierten Patienten zwischen 1997 und 2003 und verglichen die Kryotherapie der gesamten Drüse mit der perkutanen Strahlentherapie. Studien, die vergleichende Untersuchungen zu aktiver Überwachung, Brachytherapie oder radikaler Prostatektomie durchgeführt haben, wurden nicht gefunden. Die fokale Kryotherapie fand keine Anwendung.

In diesen beiden RCT konnte keine Überlegenheit der Kryotherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie für alle untersuchten Endpunkte (onkologische Ergebnisse, Lebensqualität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) gezeigt werden. Die Qualität der Evidenz wurde wieder mit sehr niedrig bewertet. Gründe hierfür waren Unklarheiten im Randomisierungsprozess, fehlende Verblindung bei einer Studie und weite Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Außerdem wurden in beiden Studien heute nicht mehr übliche Strahlentherapiedosen in der Kontrollgruppe sowie eine heute nicht mehr übliche Dauer der Androgendeprivationstherapie in beiden Gruppen zugelassen.

Vergleichende Studien der Kryotherapie mit anderen Interventionen als die perkutane Strahlentherapie, wie die radikale Prostatektomie oder der Brachytherapie, gibt es bis dato nicht.

Das aktuell vorliegende Review von Jung et al. liefert eine robuste Evidenzgrundlage (hohe methodische Qualität des Reviews) für die Generierung von klinischen Empfehlungen zur Kryotherapie beim lokalisiertem Prostatakarzinom. So konnte die Metaanalyse keine Unter-

schiede bezüglich der Endpunkte „Zeit bis zum prostatakrebspezifischem Tod“ (HR 1,00, KI von 0,11 bis 9,45) und „Zeit bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache“ (HR 0,99 (KI von 0,05 bis 18,79) im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie feststellen (jeweils mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 5 und 8 Jahren). Auch bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (RR 0,91, KI von 0,47 bis 1,78). Bei der Evaluation der Lebensqualität zeigte sich nur für die Domäne „Sexuelle Funktion“ ein klinisch relevanter Unterschied: Patienten unter Kryotherapie gaben eine geringere sexuelle Funktionalität nach 36 Monaten Nachbeobachtungszeit an.

In der aktualisierten S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom von April 2018 ist dieses Review noch nicht berücksichtigt [6]. Die Kryotherapie wird dort im Kapitel „andere interventionelle Therapieverfahren“ beschrieben. Basierend auf Expertenkonsensus spricht die Leitliniengruppe hier 2-mal eine starke Empfehlung gegen die Verwendung der Kryotherapie aus – einmal bezogen auf die Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (Empfehlung 5.39) und einmal gegen eine Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Empfehlung 5.53). In der Begründung heißt es, dass die aktuelle Studienlage einen Einsatz der Kryotherapie nicht rechtfertigt. Daher würden sich zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aussprechen lassen [6]. Im Hintergrundtext wird auf das alte Cochrane Review von Shelley et al. aus 2007 [7] verwiesen, und von den insgesamt zwei verfügbaren RCT zum Thema wird nur die Chin-Studie von 2008 [2] zitiert. Aufgrund der aktuellen Evidenz erscheint die Empfehlung der S3-Leitlinie gegen eine Nutzung der Kryotherapie beim lokal begrenzten sowie lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom weiterhin sinnvoll. Es bleibt abzuwarten, inwieweit zukünftige, methodisch sauber durchgeführte RCT die derzeitigen Ergebnisse beeinflussen werden.

Fazit

Auch das aktuelle Cochrane Review liefert keine Begründung, die Kryotherapie als Behandlungsoption der Primärtherapie für das lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom zu wählen.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schmidt
 UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
 Nestorstr. 8–9, 10709 Berlin, Deutschland
 uroevidence@dgu.de

Danksagung. UroEvidence dankt Claudia Bollig (Cochrane Deutschland) und Janine Weiberg (DGU) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Wilborn und S. Schmidt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Arnott J (1851) On the treatment of cancer by the regulated application of an anesthetic temperature. J Churchill, London, 532–54
2. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJHardie R, Abdelhady M et al (2008) Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C–T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11(1):40–45
3. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H et al (2010) A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 116(2):323–330
4. Hoffman KE, Niu J, Shen Y, Jiang J, Davis JW, Kim J, Kuban DA, Perkins GH, Shah JB, Smith GL, Volk RJ, Buchholz TA, Giordano SH, Smith BD (2014) Physician variation in management of low-risk prostate cancer: a population-based cohort study. *JAMA Intern Med* 174(9):1450–1459
5. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P (2018) Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005010.pub3>
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. AWMF Registernummer: 043/022OL (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> abgerufen am: 05.10.2018)

1. Narayan V, et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. *A Cochrane Rapid Review.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 23; 7:CD012838. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012838.pub2>
 Fazit: The use of pembrolizumab in men with advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy probably improves overall survival when compared with chemotherapy alone. At 12 months follow-up about 70% of those in the chemotherapy group had died, compared with 59% of those treated with pembrolizumab. We are very uncertain about the effects of pembrolizumab on quality of life. Pembrolizumab may also improve treatment response rates, and reduce the risk of serious adverse events, but may make little or no difference to discontinuations of treatment due to adverse events. These conclusions are based on a single trial that was sponsored by the producer of pembrolizumab.

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
 Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Osman NI, Esperto F, Chapple CR. Detrusor Underactivity and the Underactive Bladder: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Eur Urol.* 2018 Aug 20. pii: S0302-2838(18)30559-1.
 Fazit: Although there has been an expansion in the literature concerning all aspects of detrusor underactivity and underactive bladder, knowledge on its epidemiology and aetiopathogenesis is still lacking; there remains a need to develop accurate reproducible diagnostic criteria and effective treatments, in particular drug therapies.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□
 Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

7. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD (2007) Cryotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005010.pub2>
8. Soanes WA, Gonder MJ, Shulman S (1966) Apparatus and technique for cryosurgery of the prostate. J Urol 96:508–511
9. Soanes WA, Gonder MJ (1968) Use of cryosurgery in prostate cancer. J Urol 99:793–797



Immer aktuell: Ihre Online-Bibliothek Gynäkologie & Urologie

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren: Mit e.Med Gynäkologie & Urologie erhalten Sie Zugriff auf zahlreiche gynäkologische und urologische Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen.

Zeitschriftenauswahl Gynäkologie & Urologie

➤ Internationale Titel

Urolithiasis
International Urology and Nephrology
Current Bladder Dysfunction Reports
International Urogynecology Journal
Current Urology Reports
Maternal and Child Health Journal
Archives of Gynecology and Obstetrics

➤ Deutschsprachige Titel

Der Urologe
Uro-News
Der Gynäkologe
gynäkologie + geburtshilfe
Gynäkologische Endokrinologie
Der Onkologe
InFo Onkologie

**Testen Sie e.Med Gynäkologie & Urologie
kostenlos und unverbindlich!**

Jetzt informieren unter
www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

