

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Primäre Therapie des

Hochrisiko-PCa

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 3-5

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Primäre Therapie des Hochrisiko-PCa

Zusammenfassung: Dr. Norbert Hasenöhrl

„Wenn man von Hochrisikopatienten mit Prostatakarzinom (PCa) spricht, so ist damit das Rezidivrisiko nach der lokalen Behandlung gemeint“, so **Chefarzt Prof. Dr. med. Peter Hammerer**, Klinik für Urologie und Uro-Onkologie Braunschweig, Deutschland, im Rahmen einer wissenschaftlichen Veranstaltung*. Tabelle 1 erläutert die Definitionen der verschiedenen Risikogruppen.



Ausschlaggebend für die Einteilung in die Hochrisikogruppe ist der PSA-Wert, der über 20 ng/ml liegen muss, die Tumoraggressivität, gemessen am Gleason-Grad in der Biopsie, oder das klinische Stadium, definiert durch den Tastbefund der Prostata.

Allerdings sind die Definitionen des Hochrisikos in den aktuellen Leitlinien bezüglich des klinischen Stadiums teilweise unterschiedlich formuliert; so sprechen die Leitlinien der American Urological Association bereits ab dem klinischen Stadium T2c von Hochrisiko [1]. Im Gegensatz dazu wird in den NCCN-Guidelines erst ab dem klinischen Stadium T3a von Hochrisiko gesprochen, während die Stadien T3b–T4 als „sehr hohes Risiko“ bezeichnet werden [2].

Tabelle 1: Rezidivrisiko des lokal begrenzten PCa.

Risiko	PSA	Gleason-Score	Klinisches Stadium
Niedrig*	< 10 ng/ml	≤ 6	T1c–T2a
Mittel	10–20 ng/ml	7	T2b–c
Hoch	> 20 ng/ml	≥ 8	≥ T3c

* Während für die Definition des niedrigen Risikos alle 3 Kriterien erfüllt sein sollten, genügt für die Definition des mittleren bzw. hohen Risikos jeweils bereits ein Kriterium.

Aktuelle Leitlinien

Vor allem jüngere Patienten (< 65 Jahre) mit einem Gleason-Score > 7 und einem Tumorstadium ≥ T3 haben ein hohes Risiko, an ihrem PCa zu versterben [3]. „Über die Frage, wie solche Hochrisikopatienten behandelt werden sollen, ist in den vergangenen Jahren viel diskutiert worden. Unter anderem wurde aufgrund der Resultate der PIVOT-Studie [4] der

Standpunkt vertreten, dass eine radikale Prostatektomie (RPE) keine besseren Resultate liefere als bloßes Zuwarten – was ich persönlich für einen ziemlichen Unsinn halte“, betonte Hammerer. In der S3-Leitlinie zur Therapie des PCa heißt es, die RPE sei eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem PCa aller Risikogruppen [5]. „Somit ist die RPE eben auch eine Therapieoption für Hochrisikopatienten, wenngleich wir natürlich wissen, dass die Heilungschancen für dieses Kollektiv schlechter sind als für Patienten mit niedrigem Risiko“, ergänzte Hammerer. Die aktuellen NCCN-Leitlinien schränken die Option „RPE plus Lymphadenektomie“ bei Hochrisikopatienten auf Patienten ein, bei denen der Tumor noch nicht in die Beckenwand eingebrochen ist [2].

Fallbeispiel 1

Der 63-jährige Patient hatte eine große Prostata und einen PSA-Wert > 20 ng/ml. Die Prostatabiopsie (14 Biopsate) ergab ein PCa mit einem Gleason-Score von 7 (3+4) mit 40 % Tumordinfiltration. Schon aufgrund des PSA-Werts handelt es sich hier um einen Hochrisikopatienten in gutem Allgemeinzustand und ohne nennenswerte Komorbiditäten. Laut S3-Leitlinie bestehen die Therapieoptionen mit kurativer Intention in RPE, perkutaner Strahlentherapie sowie HDR-Brachytherapie (nur bei cT3, nicht bei cT4). Watchful Waiting und primäre Hormontherapie werden als palliative, nicht-kurative Therapieoptionen erwähnt [5].

„Wir haben diesen Patienten operiert – RPE plus pelvine Lymphadenektomie. Das Ergebnis war ein pT3a-Tumor, der die Prostata kapsel durchbrochen hatte, Gleason-Score 3+4. Die 23 entfernten Lymphknoten waren alle negativ“, berichtete Hammerer. Allerdings fand sich am Apex ein positiver Resektionsrand (R1). „Ich glaube, in solchen Fällen muss man sich immer konkret anschauen, was das bedeutet, denn ‚R1-Resektion‘ kann sehr viel Verschiedenes heißen“, kommentierte Hammerer. Die grundsätzlichen Therapieoptionen in einem solchen Fall sind: sofortige Bestrahlung, ev. in Kombination mit Hormontherapie, verzögerte Bestrahlung oder Hormontherapie, wenn der PSA-Wert ansteigt. „Laut S3-Leitlinie sollte bei einem pT3-Tumor mit einer R1-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie angeboten werden“, erläuterte der Urologe. Diese Empfehlung beruht auf mehreren großen Studien. In einer EORTC-Studie reduzierte bei Männern (n = 1005) mit pT3N0M0-Tumoren die adjuvante Bestrahlung zwar das Risiko des PSA-Rezidivs und des klinischen Rezidivs, verlängerte jedoch nicht das Gesamtüberleben [6, 7]. Eine Studie der „Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie“ (AUO) in Kooperation mit der „Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie“ kam zu einem ganz ähnlichen Er-

* Quelle: „Primäre Therapie des High-risk-PCa“; Vortrag von Chefarzt Prof. Dr. med. Peter Hammerer, Urologische Klinik des Städtischen Klinikums Braunschweig, Deutschland, im Rahmen des „Takeda UROcyclicums 2012“, 20. Oktober 2012, St. Wolfgang

gebnis [8]. Lediglich in einer SWOG-Studie („Southwest Oncology Group“, USA) zeigte sich eine Verlängerung auch des Gesamtüberlebens durch adjuvante Radiotherapie [9, 10].

„Aus meiner Sicht ist daher die Frage, ob eine adjuvante Bestrahlung für das Gesamtüberleben etwas bringt oder nicht, völlig offen. Vor allem gibt es noch keine randomisierte Studie, in der man sofortige Bestrahlung mit Bestrahlung bei frühem PSA-Wiederanstieg verglichen hätte. Das muss daher vorläufig jedes Zentrum selbst entscheiden“, erklärte Hammerer. „Wir machen es so, dass wir uns den Absetzungsrand in unserer gemeinsamen interdisziplinären Tumorkonferenz genau anschauen. Wenn überwiegend Gleason-4-Anteile dabei sind, empfehlen wir eher die Bestrahlung, bei Gleason 3 würden wir tendenziell eher abwarten. Hier ist aber das letzte Wort noch nicht gesprochen.“

In einer englisch-kanadischen Studie (RADICALS) werden der Stellenwert und das Timing einer Radiotherapie mit oder ohne zusätzliche Hormontherapie bei Patienten nach RPE untersucht [11].

„Der PSA-Cutoff-Wert, um mit einer adjuvanten Bestrahlung nach einer radikalen Prostatektomie zu beginnen, sollte sicherlich zwischen 0,2 und 0,4 ng/ml liegen, denn die Ergebnisse sind umso besser, je niedriger das Ausgangs-PSA ist“, betonte der Urologe. „Ich bin jedenfalls extrem gespannt auf die Ergebnisse der RADICALS-Studie, die uns zeigen wird, wie man die adjuvante Therapie optimal einsetzt.“

Bei Patienten mit PCa und Lymphknotenmetastasen verlängert eine Antiandrogentherapie nach RPE und pelviner Lymphadenektomie das Überleben signifikant im Vergleich zur Operation allein, wie aus den Daten von Messing hervorgeht [12].

„Nun können wir uns fragen, ob wir diese Patienten zusätzlich zur Hormontherapie auch noch bestrahlen sollen“, formulierte Hammerer. „Es gibt Daten, die darauf hindeuten, dass die Kombination von Bestrahlung und Hormontherapie noch einen kleinen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Hormontherapie bringt, aber das ist nicht ganz geklärt“ [13, 14].

Neuere Daten [15, 16] zeigen, dass bei PCa-Patienten mit lymphogener Metastasierung die Zahl der Lymphknotenmetastasen prognostisch relevant ist und dass die bloße Tatsache, dass solche Metastasen vorhanden sind, noch keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff darstellt. In der Serie von Schumacher et al. [16] zeigte sich, dass Patienten mit ≤ 2 Lymphknotenmetastasen eine sehr gute Langzeitprognose haben, während diese bei Patienten mit ≥ 3 Lymphknotenmetastasen erheblich schlechter ist. „Aufgrund dieser Daten operieren wir heute auch manche Patienten mit Lymphknotenmetastasierung und können manche davon wirklich heilen, wenngleich das doch insgesamt eine recht kleine Gruppe ist“, ergänzte Hammerer. „Die meisten Patienten, bei denen wir – was wichtig ist – eine ausgedehnte Lymphadenektomie machen, brauchen bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung eine Hormonblockade. Wenn

jemand bei uns operiert wird und die pathologische Untersuchung > 2 Lymphknotenmetastasen nachweist, dann empfehlen wir ihm eine direkte adjuvante Hormonblockade. Nur bei den Männern, wo histologisch lediglich eine Mikrometastase gefunden wurde, warten wir ab und führen eine engmaschige Nachkontrolle durch. Wir haben einige Patienten, die nach nachgewiesener lymphogener Metastasierung im Follow-up jetzt seit vielen Jahren keinen Hinweis für eine Progression haben und wahrscheinlich geheilt sind“, berichtete der Urologe. Die noch laufende SEAL-Studie der AUO vergleicht eine limitierte mit einer ausgedehnten Lymphadenektomie bei PCa-Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko [17]. „Ich bin persönlich allerdings vom Wert der ausgedehnten Lymphadenektomie bei den Hochrisikopatienten überzeugt“, bekannte Hammerer.

„Wenn also ein Hochrisikopatient kommt, der in gutem Allgemeinzustand ist und eine geschätzte weitere Lebenserwartung von > 10 Jahren hat, dann empfehlen wir – sofern er operabel ist – eine radikale Prostatektomie und eine ausgedehnte Lymphadenektomie. Da muss man fairerweise sagen, dass bei einem beidseitigen Nachweis von aggressiven Gleason-4+4- oder -4+5-Tumoren eine potenzschonende, nerverhaltende Operation in der Regel nicht möglich ist, da die Radikalität des Eingriffes einen wesentlichen Einfluss auf die Rate eines positiven Absetzungsrandes und die Heilungschance hat“, fasste Hammerer zusammen.

■ Fallbeispiel 2

Hier handelte es sich um einen jungen Mann mit einem PSA von 17 ng/ml und einer kleinen Prostata mit einem tastbaren Knoten bei der digitalen rektalen Prostatapalpation, schwerer Raucher (> 20 Zigaretten/Tag) mit ausgeprägter COPD. In der Biopsie fand sich ein Gleason-Score 5+4 mit 90 % Tumorf infiltration in den Stanzen. „Das war zweifellos ein Hochrisikopatient, sogar mit höherem Risiko als der erste Fall“, ergänzte Hammerer. „Dieser Patient wollte sich allerdings, unter anderem wegen seiner COPD, nicht operieren lassen und entschied sich für eine Bestrahlung mit einer kombinierten Hormontherapie“, berichtete der Urologe weiter.

In einer retrospektiven Studie wurde das Überleben von PCa-Patienten nach RPE und nach Bestrahlung, stratifiziert nach Risikogruppen, bei > 7000 Patienten in 44 Zentren verglichen [18]. „Bei Patienten mit niedrigem Risiko finden wir keinen Unterschied zwischen den Behandlungsmodalitäten“, sagte Hammerer. „Anders ist das schon bei Patienten mit mittlerem Risiko, hier findet sich im tumorspezifischen Überleben bereits ein Vorteil für die Operation. Dieser Unterschied ist in der Hochrisikogruppe noch ausgeprägter. Hier beträgt die tumorspezifische Mortalität 10 Jahre nach Operation ca. 10 %, nach Bestrahlung ca. 25 %. Zwar war das eine retrospektive Analyse mit nicht ganz ausgewogenen Therapiearmen, aber sie zeigt doch immerhin, dass wir mit der Operation nicht so schlecht liegen“, kommentierte der Urologe.

„Was die Bestrahlung angeht, so gab es da ja eine unglaubliche technische Weiterentwicklung“, so Hammerer. „Während

man früher, nach der konventionellen Technik, de facto ein Rechteck bestrahlt hat, versucht man heute, die tatsächliche Form der Prostata, wie sie sich in der Computertomographie abbildet, zu bestrahlen. Für diese 3D-Technik ist eine signifikant geringere Nebenwirkungsrate – z. B. hinsichtlich der Rektumtoxizität – nachgewiesen als unter der konventionellen Technik [19]. Deshalb ist die 3D-Technik heute Standard“ [20].

Ein weiterer Punkt ist die Dosisescalation. Während man früher mit 64 Gy bestrahlte, verwendet man heute 74 Gy, was die Ergebnisse ebenfalls verbesserte, wie eine Langzeitstudie zeigt [21]. Mittels der „Intensity-Modulated Radiotherapy“ (IMRT) lässt sich mithilfe komplexer Computerprogramme die Bestrahlung noch besser an die Form des Organs anpassen, was weitere Erhöhungen der effektiven Strahlendosis erlaubt und die Ergebnisse weiter zu verbessern scheint [22].

„Ein Problem besteht darin, dass die Prostata ein bewegliches Organ ist“, erklärte Hammerer. „Um dieses Problem zu lösen, lassen sich kleine Goldmarker einsetzen, die von den Strahlentherapeuten dann benützt werden, um immer dasselbe Areal zu bestrahlen, man nennt das ‚Image-Guided Radiotherapy‘, eine weitere Verbesserung.“

Allerdings darf die Langzeittoxizität der Radiotherapie nicht außer Acht gelassen werden. Es gibt Daten, die zeigen, dass das Langzeitrisiko für Rektum- und Blasenkarzinome nach Bestrahlungstherapie eines PCa nach 10–15 Jahren etwa doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung [23–25]. „Auch wenn die Strahlentherapeuten das nicht gern hören, aber das ist doch ein Risiko, über das man die Patienten aufklären muss. Das mag bei einem 80-Jährigen vielleicht nicht ganz so relevant sein wie bei einem jüngeren Patienten, aber es muss jedenfalls in der Aufklärung erwähnt werden“, betonte Hammerer.

Eine EORTC-Studie zeigte, dass die Bestrahlung allein bei nicht-operierten PCa-Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben von 62 % relativ schlecht abscheidet, während diese bei Kombination von Strahlen- und Hormontherapie mit 78 % signifikant besser ist [26]. „Auch die S3-Leitlinie [5] fordert, dass Hochrisikopatienten, die eine Strahlentherapie erhalten, eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormonbehandlung bekommen sollten“, bekräftigte der Urologe.

In einer aktuell laufenden Studie wird die Kombination von Bestrahlung mit einem LHRH-Antagonisten allein gegen die zusätzliche Gabe eines neuen Antiandrogens, TAK-700, getestet [27].

„Unser Braunschweiger Patient erhielt zunächst eine neoadjuvante Hormontherapie, dann Bestrahlung und dann wegen seines hohen Risikos noch 3 Jahre weiter eine Hormonbehandlung“, berichtete Hammerer.

Bei diesem Patienten fiel unter der Therapie der PSA-Wert auf 2,8 ng/ml, dann stieg er bis auf 4,2 ng/ml an, was allerdings per definitionem noch keine biochemische Progression bedeutet. „Wir haben dem Patienten dann ein Antiandrogen zur laufenden Hormontherapie dazugegeben, sein PSA stieg aber trotzdem relativ rasch weiter an. Im PET-CT fanden sich mehrere Knochenmetastasen. Somit lag nun ein kastrationsresistentes PCa vor“, schilderte der Urologe. Der Patient erhielt daraufhin eine Chemotherapie mit Docetaxel, weiters Zoledronsäure sowie weiterhin den LHRH-Antagonisten.

„Wenn der Patient eine weitere Progression unter der Chemotherapie zeigt, wird man ihm eine Option der Zweitlinie anbieten können, das sind derzeit entweder Abirateron oder Cabazitaxel, weiters seit kurzer Zeit unter bestimmten Bedingungen auch Enzalutamid oder MDV3100, das allerdings in der EU noch nicht zugelassen ist“, so Hammerer abschließend.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)