

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Hormonsuppressive Therapie bei
Hochrisikopatienten mit
Prostatakarzinom nach radikaler
Prostatektomie**

Heidenreich A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 4-7

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

HORMONSUPPRESSIVE THERAPIE BEI HOCHRISIKOPATIENTEN MIT PROSTATAKARZINOM NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE

Der Großteil der neu diagnostizierten Prostatakarzinome ist mittlerweile heilbar. Dennoch erleiden ca. 30 % der primär kurativ behandelten Patienten einen PSA-Relapse. Die aktuelle Herausforderung für den betreuenden Urologen besteht nun darin, diejenigen Patienten herauszufiltern, die ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, um ihnen durch möglichst frühzeitige Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Bestrahlung oder eine adjuvante hormonsuppressive Therapie, ein längeres Überleben oder eine verzögerte Krankheitsprogression zu ermöglichen. Ein PSA-Relapse entwickelt sich meistens innerhalb von 2–4 Jahren postoperativ. Nach weiteren 6–8 Jahren treten im Durchschnitt Knochenmetastasen auf und nach weiteren 5 Jahren versterben die Patienten. Das primäre Ziel der adjuvanten Therapie mit LHRHa nach lokaler Behandlung ist die Überlebensverlängerung. Bei sehr aggressiven Tumoren, die mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet sind, sollte als sekundäres Ziel die Verlängerung des progressionsfreien, bzw. symptomfreien, Intervalls stehen.

HOCHRISIKOPATIENTEN PROFITIEREN VON EINER ADJUVANTEN THERAPIE MIT LHRHA

Es gibt einige Hinweise in der Literatur, die der Frage nachgehen, wer als Hochrisikopatient einzustufen ist. Dies sind vor allem Patienten mit einer Kapselpenetration, einer Samenblaseninvasion, einem Lymphknotenbefall oder einem positiven Schnitttrand (Abb. 1). Um die Rate an R⁺-Patienten zu minimieren, ist eine Modifikation der Operationstechnik bei Hochrisikopatienten zu erwägen. Bei Patienten mit positiven Lymphknoten ist die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression besonders hoch. Etwa 75 % der Patienten

mit positiven Lymphknoten erleiden nach durchschnittlich 5 Jahren einen PSA-Relapse. Sgrinoli zeigte 1994, daß Patienten mit positiven Lymphknoten und einem Gleason-Score < 8 zu lediglich 30 % innerhalb der ersten 5–6 Jahre einen PSA-Relapse aufwiesen und mit großer Wahrscheinlichkeit in den folgenden Jahren kein Rezidiv erlitten. Im Unterschied dazu hatten 90 % der Patienten mit einem Gleasonsore ≥ 8 innerhalb der ersten 5 Jahre eine Krankheitsprogression.

Messing untersuchte den Benefit der sofortigen adjuvanten LHRHa-Therapie bei Patienten mit befallenen Lymphknoten. In seinem 10-Jahres-Update aus dem Jahr 2003 zeigte sich, daß radikal prostatektomierte Patienten mit sofortiger hormonsuppressiver Therapie ein signifikant höheres krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten mit verzögerter Hormonthera-

pie. Hull (2002) beobachtete, daß 90 % der radikal prostatektomierten Patienten mit positiven Lymphknoten ohne adjuvante Therapie 10 Jahre überlebten, jedoch nur 7,5 % 10 Jahre progressionsfrei blieben.

ANZAHL DER BEFALLENEN LYMPHKNOTEN BEEINFLUSST DAS REZIDIVRISIKO

Es gibt einige Hinweise in der Literatur, die zeigen, daß die Anzahl der befallenen Lymphknoten von großer Bedeutung für die Prognose ist. Bader publizierte kürzlich, daß nach einem durchschnittlichen 45-monatigen Follow-up 39 % der Patienten mit einem befallenen Lymphknoten, jedoch nur 14 % mit mehr als 2 posi-

Abbildung 1: Wer ist ein Hochrisiko-Patient?

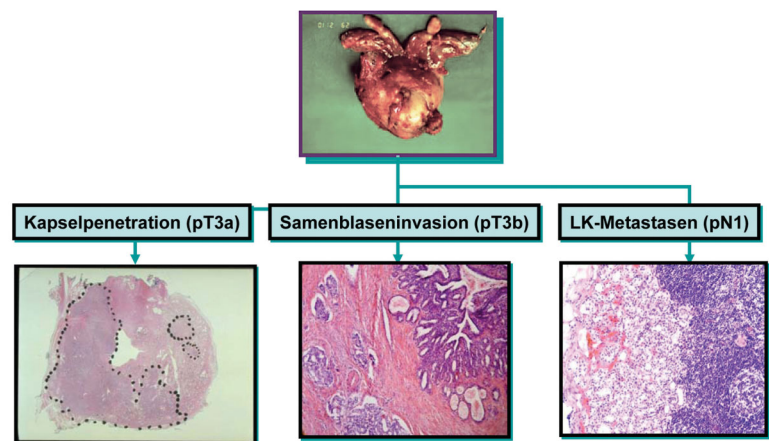


Tabelle 1: Natürlicher Verlauf bei pTxN1 nach RPE und Lymphadenektomie (mod. nach Bader et al., 2003)

Outcome	1 pos. LN n = 39	2 pos. LN n = 20	> 2 pos. LN n = 29
Keine Progression	38 %	10 %	14 %
Symptomatischer Progreß	44 %	60 %	62 %
PSA-Progreß	18 %	30 %	24 %
Krankheitsspezifische Mortalität	8 %	25 %	36 %

tiven Lymphknoten progressionsfrei überlebten (Tab. 1). Auch Cheng stellte 2001 eine Korrelation zwischen der Anzahl der befallenen Lymphknoten und dem Rezidivrisiko fest. Das 5- bzw. 10-Jahres-krankheits-spezifische Überleben betrug bei Patienten ohne befallene Lymphknoten 99 % und 97 % im Vergleich zu 94 % und 83 % bei Patienten mit positiven Lymphknoten, die eine adjuvante hormonsuppressive Therapie erhalten hatten. Die Untergruppe der Patienten mit lediglich einem befallenen Lymphknoten schnitt mit 99 % und 94 % vergleichsweise gut ab und gibt einen weiteren Hinweis für die Bedeutung der Anzahl der positiven Lymphknoten.

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir bei der Auswertung unserer eigenen Daten (Heidenreich 2003). Von 145 radikal prostatektomierten Patienten mit positiven Lymphknoten und adjuvanter hormonsuppressiver Therapie entwickelten nach einem durchschnittlichen Follow-up von 5 Jahren 23 % mit einem befallenen Lymphknoten im Vergleich zu 85 % mit ≥ 2 positiven Lymphknoten, 29 % mit einem Gleasonscore ≤ 7 im Vergleich zu 95 % mit einem Gleasonscore ≥ 8 und 35 % mit einem Tumorstadium \leq pT3b im Vergleich zu 89 % mit einem Tumorstadium $>$ pT3b ein Rezidiv. Auch diese Daten zeigen, daß ein N⁺-Befund durchaus differenziert beurteilt werden kann.

ERWEITERUNG DES LYMPHADEN- EKTOMIEGEBIETS ERHÖHT PRO- GRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN

Da es durchaus eine Korrelation zwischen der Ausdehnung des Lymphadenektomiefeldes und der Anzahl der diagnostizierten positiven Lymphknoten gibt, die möglichst

vollständige Entfernung der befallenen Lymphknoten einen kurativen Therapieansatz darstellt und die etwaigen positiven Lymphknoten die Folgetherapie beeinflussen, führt meine Arbeitsgruppe (Heidenreich et al., ASCO 2004) seit bereits 5 Jahren bei allen Patienten eine erweiterte Lymphadenektomie durch. Diese wird im Bereich der Iliaca externa, der Iliaca interna, der Fossa obturatoria und im Bereich der Iliaca communis bis zur Uretherkreuzung vorgenommen. Im Rahmen des 5-jährigen Follow-ups konnte allein durch die extendierte Lymphadenektomie das Rezidivrisiko um die Hälfte halbiert werden. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß es den klassischen Low-risk-Patienten nicht gibt, denn auch bei der Patientengruppe mit PSA-Werten < 10 ng/ml, einem Gleasonscore < 7 und einem klinisch unauffälligen Tastbefund beobachteten wir bei etwa 10 % der mittlerweile über 500 extendiert operierten Patienten positive Lymphknoten. Ähnliche Prozentzahlen wurden von Studer und Walsh publiziert. Lediglich bei Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml und einem Gleasonscore 2–4 wurden keine positiven Lymphknoten festgestellt – Parameter, die auf nur sehr wenige Patienten zutreffen.

Daß sich diese neuesten Ergebnisse nicht mit den Partin-Tabellen decken, verwundert nicht unbedingt, da den Partin-Tabellen unzureichende Lymphadenektomiedaten, die auf der Entfernung von etwa 5–6 Lymphknoten basieren, zugrunde liegen. Wir führen auch vor einer geplanten Strahlentherapie mit Afterloading eine ausgedehnte, laparoskopische Lymphadenektomie durch. Bei einem positiven Befund wird der Patient klassisch hochdosisbestrahlt, andernfalls wird das geplante Afterloadingverfahren durchgeführt. Neben der erweiterten Lymphadenektomie ist auch die Sentinel-Lymphadenektomie eine effektive Methode, um eine Lymphknotenentfernung durch-

zuführen. Sobald eine Kombination aus Lymphknotenbefall und Stadium pT3b oder Gleasonscore ≥ 8 vorliegt, sollte der Patient, unabhängig von der Anzahl der positiven Lymphknoten, auf jeden Fall eine adjuvante hormonsuppressive Therapie mit LHRHa erhalten.

BEFALL DER SAMENBLASE

Einen weiteren Risikofaktor für ein Rezidiv stellt der Samenblasenbefall dar. Hull publizierte 2002, daß das krankheitsspezifische 10-Jahres-Überleben, das 10-Jahres-metastasenfreie Überleben, das 5-Jahres-progressionsfreie und das 10-Jahres-progressionsfreie Überleben bei Patienten mit lokalisierten Tumoren 99,8 %, 97,8 %, 94,9 % und 92,2 % im Vergleich zu 94,6 %, 54,9 %, 37,4 % und 37,4 % bei Patienten mit Samenblasenbefall war.

Eine rezente Subgruppenanalyse (Sofer 2003) von pT3c-Patienten fand eine positive Korrelation zwischen PSA-Wert, Tumolvolumen, Patientenalter und Rezidivwahrscheinlichkeit. So ist zum Beispiel das Risiko eines Rezidivs bei Patienten mit Samenblasenbefall und einem PSA-Wert > 10 ng/ml siebenmal höher als bei PSA-Werten < 10 ng/ml. Ähnliche Ergebnisse publizierte Salomon 2003. Der präoperative PSA-Wert und der postoperative Gleasonscore waren bei Patienten mit Samenblasenbefall unabhängige Prädiktoren für ein Tumorrezidiv. Bei diesen Hochrisikopatienten ist eine sofortige adjuvante hormonsuppressive Therapie indiziert. Eine weitere Möglichkeit der Risikoevaluierung bieten die Kattan-Nomogramme, die sehr gut validierte Tools für eine Risikoabschätzung darstellen.

MODIFIZIERTE OPERATION BEI VERDACHT DES KAPSEL-DURCHBRUCHS

Wenn nun anhand des PSA-Wertes und der Stanzbiopsien der dringende Verdacht vorliegt, daß das Karzinom bereits die Kapsel durchbrochen hat und eine große Wahrscheinlichkeit für positive Schnittränder besteht, wird die radikale Prostatektomie von uns etwas modifiziert durchgeführt. Bekannterweise sind positive Schnittränder vor allem apikal, dorsolateral und dorsal lokalisiert. Wenn nun aufgrund des PSA-Wertes und der Stanzbiopsien eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Kapselinvasion besteht, wird die Harnröhre nicht intraprostatisch operiert, sondern etwas weiter nach distal abgesetzt. Zusätzlich wird sehr weit perirektal in das Gewebe eingegangen und somit eine ausgeweitete Prostatektomie durchgeführt. Die Rate an positiven Schnitträndern konnte in dieser Risikogruppe um 2/3, von etwa 30 % auf 8 %, reduziert werden.

Ähnliche Ergebnisse lieferten internationale Daten von Alsikafi und

Stephenson, die durch die ausgeweitete Prostatektomie die Rate an positiven Schnitträndern auf 11 % und 7,5 % minimierten. Marcovich erzielte durch die Methode der Blasen-hals-schonenden Operationstechnik signifikant niedrigere Raten an positiven Schnitträndern bei pT3-Tumoren (47 % vs. 20 %). Wir beobachteten im Rahmen der ausgedehnten Prostatektomie eine Frühkontinenzrate am vierten postoperativen Tag (keine Vorlage nötig) von 40 % im Vergleich zu 60 % nach der Standardprostatektomie, von 80 % im Vergleich zu 90 % nach drei Monaten und keinen Unterschied nach einem Jahr.

KONKLUSION

- Der Lymphknotenbefall, der positive Schnittrand, die Kapselpenetration, der Samenblasenbefall und der hohe Gleasonsore stellen Risikofaktoren für eine Krankheitsprogression dar (Abb. 3).
- Hochrisikopatienten profitieren von einer sofortigen adjuvanten Therapie mit LHRHa.
- Nomogramme sind geeignete Hilfsmittel für die Risikoabschätzung.

Literatur:

Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998; 159: 1281–5.

Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169: 849–54.

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. 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* 2002; 360: 103–6.

Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91: 66–73.

Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Klein E, Kupelian PA, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, de Kernion J, Cangiano T, Schroder FH, Wildhagen MF, Scardino PT, Kattan MW. Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 951–6.

Abbildung 2: Klinische Marker der Tumorprogression nach radikaler Prostatektomie (mod. nach Han et al., 2001)

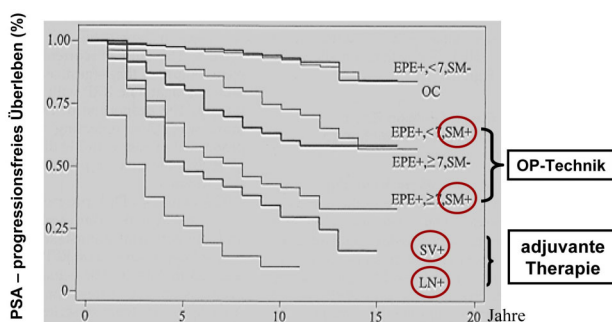
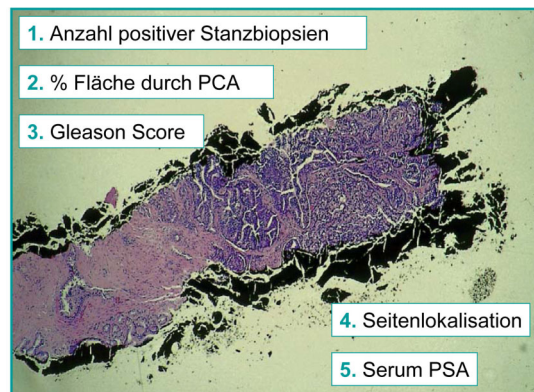


Abbildung 3: Identifikation von Subgruppen – Verbesserung pathohistologischer Ausbeute



Grossfeld GD, Tigrani VS, Nudell D, Roach M 3rd, Weinberg VK, Presti JC Jr, Small EJ, Carroll PR. Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. *J Urol* 2000; 164: 93–9; discussion 100.

Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555–65.

Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 39: 121–30.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528–34.

Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937–46.

Marcovich R, Wojno KJ, Wei JT, Rubin MA, Montie JE, Sanda MG. Bladder neck-sparing modification of radical prostatectomy adversely affects surgical margins in pathologic T3a prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 904–8.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–8.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *J Urology* 2003; 69.



Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Geboren 1964 in Hanau/Main, Deutschland. Von 1983 bis 1990 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 1992 Approbation, 1992 Promotion summa cum laude („Ätiologie und Pathogenese der Urolithiasis bei Ratten mit portokavaler Anastomose“) an der Ruhr-Universität Bochum. 1996 Facharzt für Urologie, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Köln. Von 1997 bis 1999 Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Köln. 1998 Habilitation, Erteilung der Venia legendi für das Fach Urologie. Seit 01.02.99 Leitender Oberarzt an der Klinik für Urologie der Philipps-Universität Marburg. Zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen (u.a. Paul Mellin-Preis der Nordrhein-westfäl. Gesellschaft für Urologie 1989 u. 1998; Peter Bischoff-Preis der Norddt. Gesellschaft für Urologie 1995; Heinrich Warner-Preis für Urologische Onkologie 1997, Maximilian-Nietze-Preis der DGU 2002). Seit 01.01.2004 Leiter des Bereiches Urologische Onkologie, Universität zu Köln.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Leiter Bereich Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Köln
D-50931 Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9
E-mail: axel.heidenreich@uk-koeln.de

Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682–8.

Oh WK, Kantoff PW. Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step? *J Clin Oncol* 1999; 17: 3664–75.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.

Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, Olsson CA, Benson MC. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003; 62: 304–9.

See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DM, Delaere KP, Vaage S, Tammela TL, Lukkariinen O, Persson BE, Carroll K, Kolvenbag GJ. 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* 2002; 168: 429–35.

Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 2003; 169: 153–6.

Stephenson RA, Middleton RG, Abbott TM. Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection. *J Urol* 1997; 157: 251–5.

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](#)